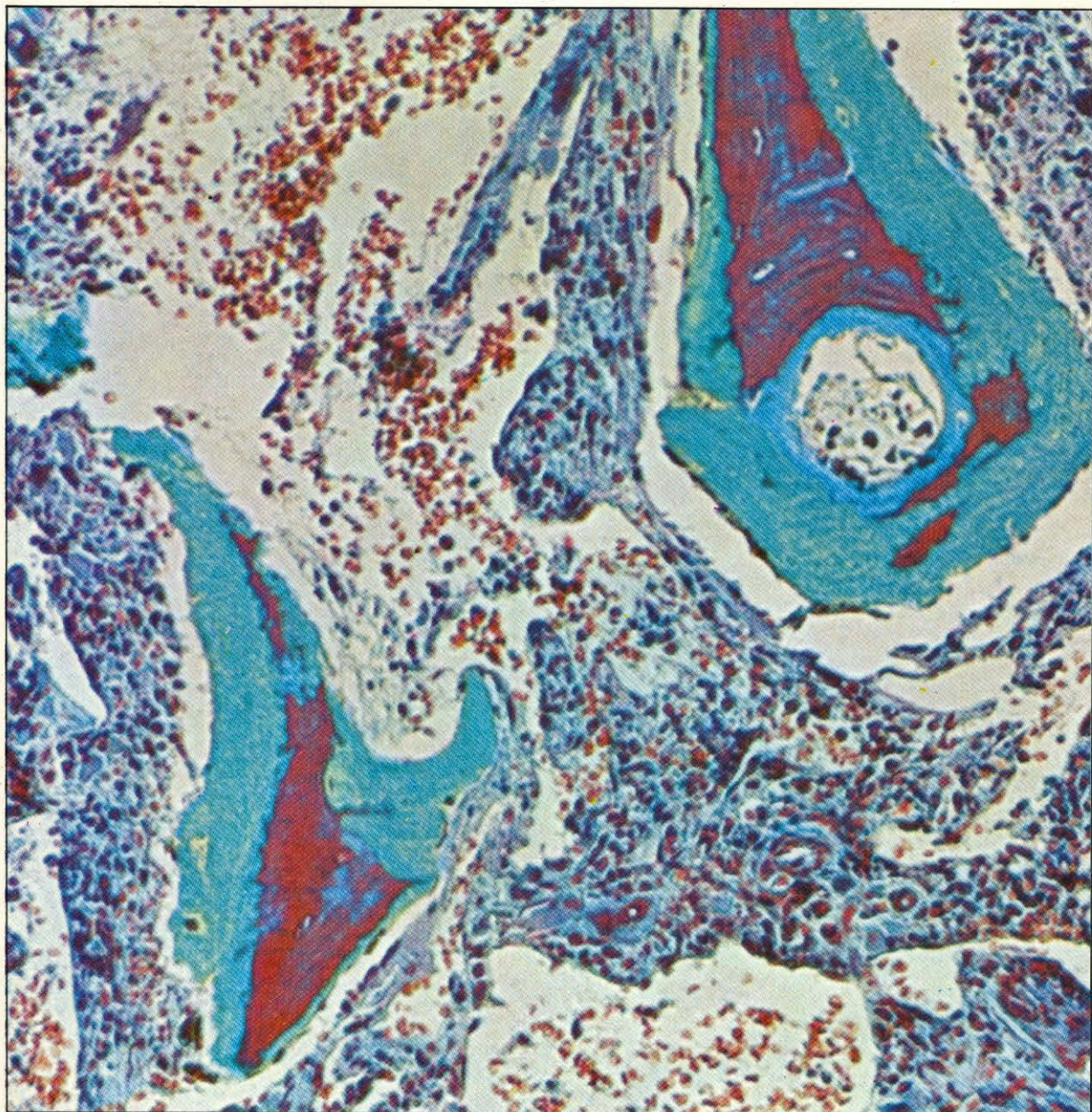


Halley Pacheco de Oliveira

HEMATOLOGIA CLÍNICA

Princípios de fisiopatologia,
estudo clínico, diagnósticos e orientação terapêutica
das enfermidades do sangue



Halley Pacheco de Oliveira

Livre-Docente da Disciplina de Hematologia -
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Chefe do Setor de Hematologia - SMC - Hospital
dos Servidores do Estado - Rio de Janeiro

Hematologia Clínica

Com um Capítulo sobre coagulação
intravascular em colaboração com
Franz Rodriguez-Erdmann -
Professor de Medicina - Universidade de
Illinois - Estados Unidos e
um Capítulo sobre eritrocínica por
Maximo Medeiros -
Professor de Biofísica da Universidade
Gama Filho - Rio de Janeiro

LIVRARIA ATHENEU – Rio de Janeiro – São Paulo – 1978

Colaboradores

Franz Rodriguez-Erdmann -
Professor de Medicina.
Chefe do Laboratório de Coagulação.
Diretor do Centro de Hemofilia
do Hospital Universitário.
Universidade de Illinois. Chicago.
Estados Unidos da América.

Máximo Medeiros -
Professor Titular de Biofísica da
Universidade Gama Filho -
Chefe da Seção de Radiobiologia
do Instituto Estadual de Hematologia -
Pesquisador do Conselho Nacional de
Desenvolvimento Científico.

(Preparada pelo Centro de Catalogação-na-fonte do
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ)

047h Oliveira, Halley Pacheco de.
Hematologia clínica, com um capítulo
sobre coagulação intravascular em colaboração
com Franz Rodriguez-Erdmann e um capítulo
sobre eritrocínica por Maximo Medeiros.
Rio de Janeiro, Liv. Atheneu, 1977.
p. ilustr.

Bibliografia

1. Hematologia I. Rodriguez-Erdmann,
Franz II. Medeiros, Maximo III. Título

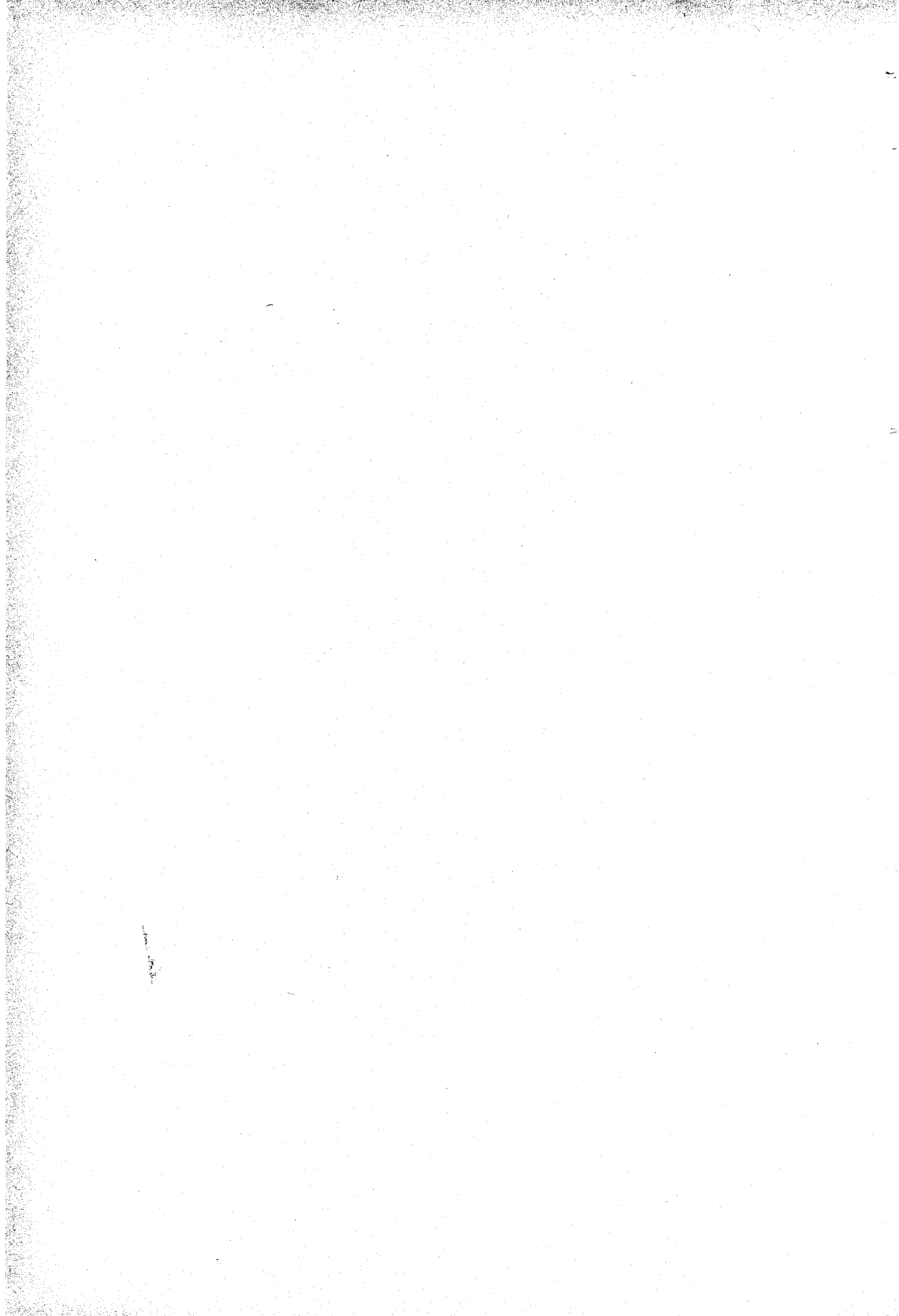
77-0176

CDD — 616.15
CDU — 616.15

Livraria ATHENEU
R. Bambina 74 - Tel.: 266-1295 e 226-4793
Rua Senador Dantas 56 - Tel.: 221-0491
RIO DE JANEIRO
Rua Jesuino 30 - Tel.: 220-9186
SÃO PAULO

Reservados todos os direitos, inclusive
os de tradução para outras línguas.
É proibida, sem a prévia autorização
da editora, a reprodução, por qualquer
processo, deste livro, no todo ou em parte.

À memória de
Walter Oswaldo Cruz



Prefácio

A hematologia clínica constitui um dos ramos da medicina interna cujo caráter interdisciplinar é dos mais marcantes. Por isto, o seu conhecimento preciso é essencial para o internista e para os especialistas dos demais setores da clínica médica. Tal espírito, imbuído desta profunda interdependência orgânica das várias especialidades clínicas, presidiu a organização do Hospital dos Servidores do Estado e está impregnada no presente livro. O mesmo é o resultado direto da atividade profissional do autor, há 20 anos responsável pelo Setor de Hematologia do Serviço de Clínica Médica daquele Hospital. Durante todos estes anos têm passado pelo Setor, colaborando ativamente no cuidado dos pacientes, algumas centenas de Residentes, cuja meta profissional é a medicina clínica, seja no seu exercício profissional como no seu ensino universitário, tanto em caráter geral como especializado. Destes numerosos e dedicados residentes um pequeno número - pouco mais de uma dezena - permaneceram um terceiro ano no Setor, a fim de iniciar sua especialização na Clínica Hematológica após os dois primeiros anos indispensáveis de medicina interna, e hoje são especialistas competentes e experimentados em vários centros hospitalares do país.

Na formação de todos estes Residentes, o autor e seus dedicados companheiros do Setor - Dr.^a Maria Nazareth Petrucelli (atualmente em Brasília), Dr.^a Maria Tereza Attem, Dr.^a Lieselotte Laun, Dr. A. Mamede Neves, Dr. Ricardo Figueiredo, Dr. Mixel Tenenbaum - ministraram anualmente um curso de hematologia clínica, patrocinado pelo Centro de Estudos. Atualmente, além deste curso, de duração de quatro semanas, é também ministrado outro curso, de duração de um ano letivo, dedicado aos Residentes em estágio de especialização. Esta longa experiência no ensino da especialidade levou o autor à preparação deste texto, que pretende dar uma visão global do atual estado da hematologia, resentindo-se, como é natural, das deficiências inerentes às obras pessoais. Mas pareceu ao autor que a vantagem de uma visão global do assunto, impossível nos textos preparados por numerosos especialistas, merecia correr o risco de inevitáveis incorreções e impropriedades, em se tratando de assunto tão vasto.

Experiência igualmente importante nestes últimos anos foi a participação ativa do autor no curso de graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, a convite dos Professores Clementino Fraga Filho e Emiliano Gomes. Este contato íntimo com nossa realidade

universitária atual alertou sobre a necessidade de abordar algumas noções preliminares, em geral consideradas como já conhecidas nos livros de texto estrangeiros, mas ainda indispensáveis para o nosso estudante, cuja formação básica não é tão completa.

Tratando-se essencialmente de um texto de um clínico para outros clínicos, o autor não abordou alguns aspectos hematológicos, tanto por falta de competência própria como por fugir à prática clínica habitual. Destes aspectos hematológicos não abordados, o principal se refere à imuno-hematologia e à hemoterapia. Crê o autor que esta especialidade ganhou foros de independência e seu estudo deve ser efetuado nos tratados especializados e não como um simples e deficiente apêndice de uma hematologia geral. Pelo mesmo motivo - tratar-se de condição eminentemente ligada à patologia imuno-hematológica, com tratamento essencialmente hemoterápico - não foi abordado o problema da doença hemolítica do recém-nascido.

Obedecendo a esta orientação clínica, após os indispensáveis capítulos sobre os problemas fundamentais da hematologia, os diversos capítulos sobre as afecções hematológicas são discutidos principalmente sob o aspecto de sua fisiopatologia, manifestações clínicas, critério diagnóstico e orientação terapêutica. No fim de cada capítulo clínico foram dispostos planchas com os aspectos iconográficos mais importantes de cada condição.

Após estas notas de esclarecimento inicial, o autor deseja agradecer a todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização deste livro. Em primeiro lugar o autor deseja agradecer de modo muito especial ao Dr. Mário Mesquita, fundador do Serviço de Hemoterapia do HSE, cujos méritos, quer como pessoa humana, quer como profissional, são um privilégio dos que com ele convivem. Ao Dr. Mesquita o autor agradece a paciência com que leu e discutiu os originais deste livro, tendo sido suas ponderações da maior competência e valia. Da mesma forma o autor deseja agradecer ao Professor Alberto B. Hargreaves a análise e discussão do capítulo sobre os imunoglobulinas. Aos seus companheiros de trabalho na equipe de hematologia clínica do HSE, Dr.^{as} Maria Tereza Attem e Lieselotte Laun e Drs. Mixel Tenenbaum, Ricardo Figueiredo e Saulo Rolim, também os agradecimentos do autor. Igualmente valiosa foi a cooperação de antigos Residentes especialistas, especialmente os Drs. Crescêncio Netto e Nelson Fraiji. Ao Dr. Ernani Saltz, brilhante ex-residente especialista e atual companheiro de lides clínicas, meus agradecimentos muito particulares.

Ao Dr. Theobaldo Vianna e aos companheiros do Serviço de Clínica Médica do HSE o autor presta o seu maior reconhecimento, pois sem a existência deste atuante grupo de medicina interna este livro não se teria tornado uma realidade. Como foi salientando nas linhas iniciais deste prefácio, a

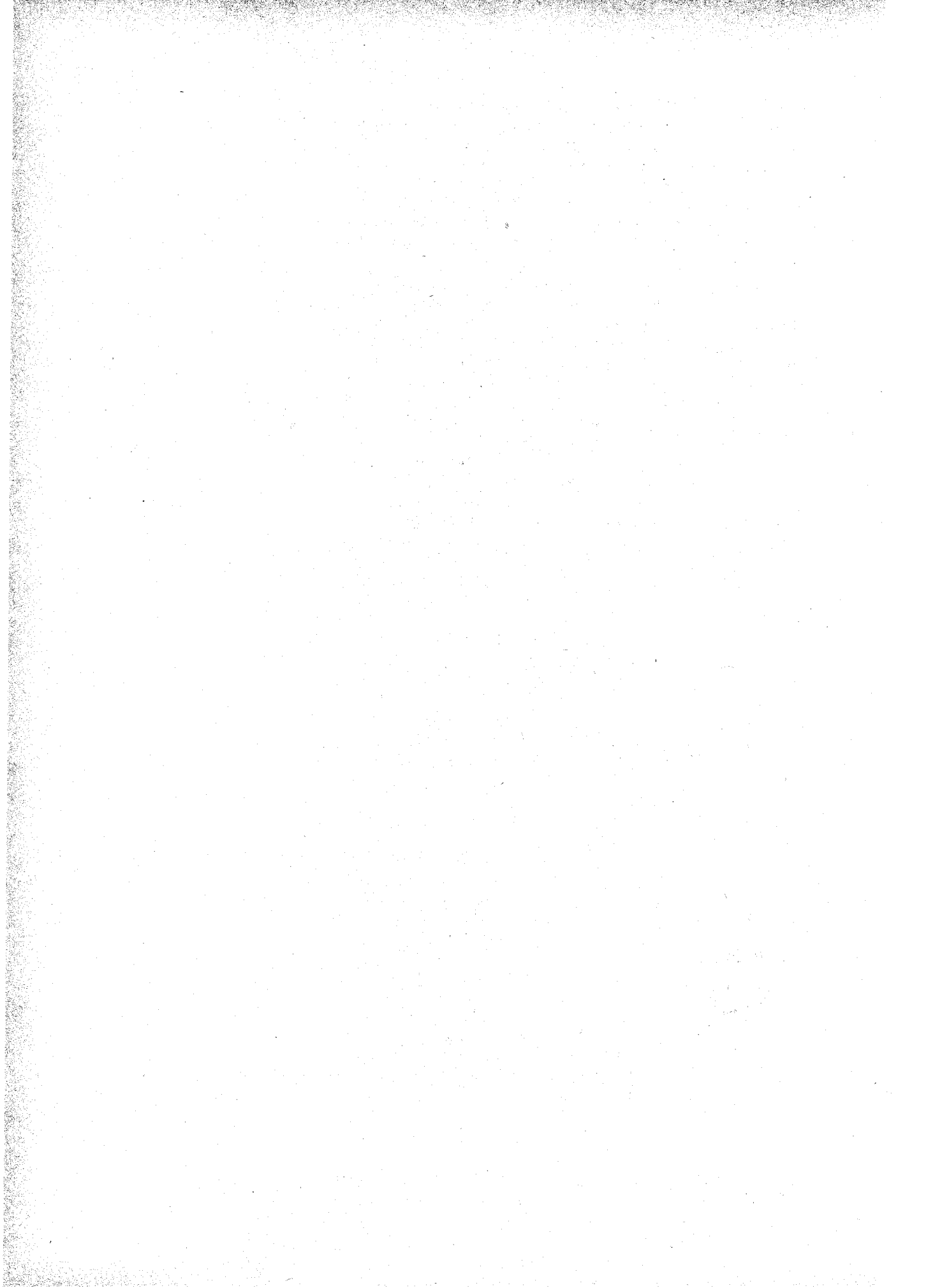
orientação deste texto reflete fielmente a organização interdisciplinar modelar do Serviço de Clínica Médica chefiado pelo Dr. Vianna. Da mesma forma o autor agradece a todos os colegas do Hospital dos Servidores do Estado, entre os quais cumpre destacar os companheiros do Serviço de Patologia: o Professor Domingos De Paola, nos tempos de sua brilhante atuação naquele Serviço, no qual foi sucedido pela atuação não menos brilhante de Francisco Duarte. Igualmente o autor deseja exprimir seu reconhecimento aos colegas dos Serviços de Radiologia, muito especialmente aos Drs. Waldyr Maymone e Hermilio Guerreiro. O mesmo reconhecimento é extensivo ao caro amigo Luiz Renato Caldas, quando de sua passagem pela Chefia do Serviço de Radioterapia do HSE, com quem tanto o autor aprendeu, não só da sua especialidade, a qual domina amplamente, como muito especialmente de sua refinada cultura humanista. Igualmente uma palavra de agradecimentos aos companheiros do magnífico Serviço de Hemoterapia do HSE, Dr.^a Vera Leite Ribeiro, Dr. Rinaldo Belo da Silva, e Dr. Roberto Morteo, Dr.^a Maria Cecília Azevedo e Dr.^a Clelia Berthier. Finalmente, não poderia ser esquecido o Dr. Carlos M. Monteiro, que tem realizado com a sua reconhecida proficiência a cirurgia de quase todos os pacientes portadores de hemopatias operados no HSE e na clínica particular do autor. Nesta, tem sido da maior valia a cooperação que tem recebido dos Drs. Flávio de Oliveira Gomes e José Carlos da Silva Lima.

Ao Dr. Paulo da Costa, Rzezinski, mais do que Editor, verdadeiro amigo, os agradecimentos do autor por ter tornado possível este livro. A Carlos Prosperi, que exclusivamente por amizade tomou a si a tarefa da diagramação artística deste livro, o profundo reconhecimento pela sua sensibilidade e competência profissional, assim como de sua equipe, muito especialmente o Sr. José Carlos Moreira.

Dedico este livro a Walter Oswaldo Cruz, com quem iniciei minha carreira de hematologista, talvez da melhor maneira - efetuando sob sua orientação trabalhos de pesquisa científica no saudoso Instituto Oswaldo Cruz, tendo por companheiros a figura ímpar de Haiti Moussatché - fazendo votos para que um dia nossa hematologia experimental possa retornar aos altos níveis internacionais alcançando sob a égide de Walter Cruz.

Finalmente à minha esposa Nancy a imensa dívida pela participação ativa, secretariando com eficiência profissional e dedicação carinhosa todas as etapas da feitura deste livro. A mesma dívida estendo à minha filha Claudia, pelo seu trabalho competente e dedicado de "copy-desk" e revisora. A elas e a meu filho Halley dedico igualmente este livro com todo carinho.

Halley Pacheco de Oliveira



Índice Geral

Capítulo

I • Aspectos morfológicos e quantitativos do sangue e da medula óssea	29
II • A eritropoiese e seu controle fisiológico	51
III • Fisiologia do eritrócito — A hemoglobina porfirias eritropoiéticas	61
IV • Anemias: Eritrocínética	79
V • O paciente com anemia	91
VI • Metabolismo do ferro — As anemias hipocrômicas	105
VII • As anemias megaloblásticas	123
VIII • Anemias hemolíticas I — Introdução — Defeitos da membrana e do metabolismo do eritrócito	145
IX • Anemias hemolíticas II — As hemoglobinopatias — As talassemias	164
X • Anemias hemolíticas III — Anemias imunohemolíticas	197
XI • Anemias aplásticas e diseritropoiéticas	215
XII • As poliglobulias — Policitemia vera	239
XIII • Introdução à fisiopatologia da granulocitopoiese As neutropenias e a agranulocitose	253
XIV • Leucemias — Etiologia, patogenia e classificação	269
XV • As leucemias agudas na infância e no adulto Formas raras de leucemias — As retículo endotelioses	277
XVI • As leucemias crônicas — Leucemia mielóide crônica e leucemia linfocítica crônica	315
XVII • Metaplasia mielóide agnôgena — Trombocitemia hemorrágica	339
XVIII • Introdução às doenças linfoproliferativas Adenomegalias reativas — Mononucleose infecciosa	361
XIX • Os linfomas — Doença de Hodgkin — Linfomas linfocíticos e histiocíticos	377
XX • As imunoglobulinopatias — Mieloma múltiplo — Doença de Waldenström — Doenças das cadeias pesadas — Amiloidose	419
XXI • A hemostasia primária — Púrpuras	467
XXII • Fisiologia e patologia da coagulação sanguínea As hemofilias — Tratamento dos defeitos da coagulação	493
XXIII • Coagulação intravascular disseminada	523
XXIV • Protocolo de quimioterapia das hemopatias malignas	533

Índice Analítico

Capítulo I	- Aspectos morfológicos e quantitativos do sangue e da medula óssea.	
	Introdução	29
	A hematopoiese fetal	30
	A hematopoiese pós-natal	31
	Morfologia das células hematopoiéticas	32
	Células reticulares	32
	Série granulocítica	32
	Série eritropoiética	34
	Série linfocitária	35
	Células plasmáticas	36
	Monócitos	36
	Plaquetas	37
	A medula óssea	37
	Biópsia da medula óssea	38
	O estudo citomorfológico da medula óssea	39
	Bases gerais dos métodos de exame hematológicos do sangue periférico	40
	Hemoglobinometria	40
	Hematimetria	40
	Hematócrito	41
	Índices eritrocitários	41
	Sedimentação eritrocitária	42
	Viscosidade plasmática	43
	Volume sangüíneo	43
	Leucócitos	43
	Plaquetas	45
	Análise crítica dos métodos hematológicos de rotina	45
	Exame do esfregaço sangüíneo	45
	Eritrócitos	46
	Leucócitos	47
	Plaquetas	47
	Referências	48

Capítulo II	- A eritropoiese e seu controle fisiológico	
	A mielopoiese e a eritropoiese	51
	O compartimento das células primitivas	52
	O compartimento das células comissionadas	54
	O compartimento diferenciado	54
	Citocinética	55
	Citocinética da medula óssea	55
	Ciclo celular	55
	Métodos de estudos citocinéticos	56
	Exame da medula óssea	56
	Fisiologia da eritropoiese	56
	O eritron	56
	Processo de maturação eritrocitária	56
	Controle da eritropoiese	57
	Eritrocinese	59
	Referências	59
Capítulo III	- A fisiologia do eritrócito - A hemoglobina - Porfirias eritropoieticas	
	O metabolismo do eritrócito	61
	A hemoglobina	63
	O heme	63
	As globinas	65
	Funções da hemoglobina	69
	Variantes normais da hemoglobina	71
	Formas de desnaturação da hemoglobina normal	71
	A hemólise	72
	Introdução	72
	Destrução extra-vascular	74
	Destrução intra-vascular	74
	Referências	75
	As porfirias eritropoieticas	75
	Porfíria eritropoietica	75
	Protoporfíria eritropoietica	78
	Referências	77
Capítulo IV	- Anemias - Eritrocínética	
	Introdução	79
	O radioferro	82
	Meia depuração do ferro plasmático (T/2 plasmático)	82
	Curva de utilização do radioferro	83
	Velocidade de renovação do ferro plasmático	83
	Curvas de captação "in vivo"	84
	Absorção do ferro	85

O radiocromo	86
Sobrevida das hemácias	86
Curvas de captação "in vivo"	89
Referências	90
 Capítulo V - O paciente com anemia	
Introdução	91
Deteção da anemia	92
História clínica	93
Perda sangüínea	93
Idade e sexo	94
Raça	94
Ocupação	94
História medicamentosa	95
História familiar	95
Rapidez da instalação dos sintomas	95
Sintomas prévios	95
Sintomas associados	96
Exame físico	97
Palidez sem outros achados físicos anormais	97
Palidez com icterícia	97
Palidez e esplenomegalia sem icterícia	98
Palidez e púrpura	98
Febre, pulso e pressão arterial	98
Fâneros e pele	99
Manifestações oculares	99
Cavidade oral	100
Manifestações cardiovasculares	100
Tórax	101
Abdômen	101
Reto	102
Genitália	102
Membros	102
Referências para estudo complementar	102
 Capítulo VI - Metabolismo do ferro - As anemias hipocrômicas	
Introdução	105
Metabolismo do ferro	106
Absorção intestinal do ferro	107
Transporte do ferro	109
Depósitos de ferro	111
Deficiência em ferro	111
Introdução	111
Clínica:	112
História	112
Dados do exame físico	113
Caracterização laboratorial	113

Deficiência de ferro na infância	115
Diagnóstico laboratorial diferencial	115
Complicações	116
Etiologia:	116
Na infância e na gestação	116
A anemia ancilostomótica	117
Anemia pós-gastrectomia	118
Tratamento da anemia ferropriva	118
Referências	119

Capítulo VII - As anemias megaloblásticas

Introdução	123
Deficiências da vitamina B₁₂	123
Introdução. Classificação	124
Absorção e transporte	125
Clínica das deficiências de vitamina B ₁₂ :	126
A anemia perniciosa:	127
Introdução	127
Fisiopatologia e etiopatogenia	127
Quadro clínico	129
Aspectos hematológicos	131
Diagnóstico	132
Tratamento	133
Gastrectomias	133
Causas intestinais	134
Folatos	134
Química	134
Reservas orgânicas e necessidades	135
Absorção	136
Causas de deficiências de folatos:	136
Nutricional	137
Disabsorção	137
Excesso de utilização	137
Prematuridade	137
Doenças hematológicas	137
Mieloesclerose	137
Doenças inflamatórias crônicas	138
Hemodiálise	138
Drogas antifolato	138
Diagnóstico da deficiência de folatos	138
Tratamento da deficiência de folatos	139
Referências	140

Capítulo VIII - Anemias hemolíticas I -

Introdução - Defeitos da membrana e do metabolismo do eritrócito

Introdução	145
Sinais de hiper-hemólise	146
Sinais de hiperatividade eritropoiética compensadora	147

Classificação	148
Anemias hemolíticas por defeitos da membrana do eritrócito:	150
Classificação	150
A membrana do glóbulo vermelho:	150
Composição	151
Proteínas	151
Lipídeos	151
Organização molecular	151
Permeabilidade	153
Formas clínicas:	153
Esferocitose hereditária	153
Introdução	153
Manifestações clínicas	154
Investigação laboratorial	155
Tratamento	156
Eliptocitose hereditária	157
Outras formas de defeitos da membrana eritrocitária:	157
Acantocitose	157
Hemólise por fragmentação da membrana eritrocitária	158
Anemias hemolíticas devidas a defeitos metabólicos dos eritrócitos:	
Deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase	158
Deficiência de piruvato-quinase	161
Anemias por outras deficiências enzimáticas	161
Referências	162

Capítulo IX

- Anemias hemolíticas II - As hemoglobinopatias - As talassemias

Introdução	164
Hemoglobinopatias qualitativas: patologia das variantes anormais da hemoglobina:	166
Hemoglobinas anormais resultantes da substituição de um amino-ácido externo:	166
A hemoglobina S:	167
Introdução	167
Fisiopatologia	170
Apresentação clínica da hemoglobina S:	170
O traço falcêmico	170
A anemia falciforme:	171
Manifestações crônicas	172
Crises falcêmicas	174
Aspectos hematológicos e diagnóstico	177
Cuidados gerais e tratamento	178
Combinação da hemoglobina S com outras variedades de hemoglobinas	179
Hemoglobinas C, D e E	180
Hemoglobinas anormais resultantes da substituição de	

um amino-ácido interno:	180
Hemoglobinas M	180
Hemoglobinas instáveis	181
Hemoglobinas com afinidade alterada pelo oxigênio	181
Hemoglobinopatias quantitativas — As talassemias:	182
Introdução	182
Controle genético da síntese da hemoglobina	182
Controle citoplasmático da síntese da hemoglobina	182
As beta-talassemias:	183
Introdução	183
Talassemias beta heterozigóticas	185
Talassemia beta homozigótica	186
Talassemia “intermédia”	186
As alfa-talassemias:	186
Introdução	186
Talassemia alfa heterozigótica	188
Talassemia alfa homozigótica	188
Hemoglobinopatias mistas — Associação de defeitos quantitativos e qualitativos:	188
Hemoglobina S-Talassemia	188
Referências	189
Capítulo X - Anemias hemolíticas III - Anemias imuno-hemolíticas.	
Introdução	197
Mecanismo fisiopatológico da destruição imunológica dos eritrócitos	198
Anticorpos IgG	198
Anticorpos IgM	200
O sistema complemento	200
Métodos laboratoriais utilizados para o estudo das anemias imuno-hemolíticas	201
Clínica das anemias imuno-hemolíticas — Classificação	202
Anemias imuno-hemolítica primária	203
Introdução	203
Exame físico	204
Exame do sangue	204
Tratamento	205
Anemias imuno-hemolíticas secundárias:	206
Anemias hemolíticas induzidas por drogas:	206
1) Tipo Stibophen	206
2) Tipo penicilina	206
3) Tipo cefalotina	207
4) Tipo metil-dopa	207
Anemias hemolíticas induzidas por infecções	208
Anemias hemolíticas nas collagenoses	208
Anemias hemolíticas em condições malignas	208
Anemias hemolíticas em condições com deficiências imunológicas	209

Anemias hemolíticas por anticorpos frios	209
A hemoglobinúria paroxística noturna	210
Referências	212

Capítulo XI - Anemias aplásticas e diseritropoieticas.

Introdução — Classificação	215
Anemias aplásticas:	216
Anemias aplásticas ocasionadas por agentes mielodepressores	217
Agentes regularmente mielodepressores:	217
Radiações ionizantes	217
Agentes citostáticos	217
Benzol	218
Agentes esporadicamente mielodepressores:	218
Noções gerais — Incidência	218
Agentes etiológicos	221
Cloroanfenicol	222
Fenil-butazona	223
Anticonvulsivantes	223
Sais de ouro	223
Indometacina	224
Sulfamidas	224
Diversos medicamentos	224
Anemias aplásticas não dependentes de fatores mielotóxicos	224
Anemias aplásticas consecutivas a infecções	224
Anemias aplásticas relacionadas com fatores constitucionais	224
Anemias aplásticas idiopáticas	225
Aspectos clínicos	225
Aspectos hematológicos	226
Tratamento	226
Complicações	230
Anemias aplásticas puras	230
Modalidade aguda	230
Modalidades crônicas	230
Forma congênita	230
Formas adquiridas	230
Anemias por disfunção medular: as anemias sideroblásticas e diseritropoieticas	231
Referências	233

Capítulo XII - As poliglobulias - A policitemia vera.

Introdução — Classificação	239
Poliglobulias relativas	240
Poliglobulias secundárias	241

Poliglobulias devidas à hipoxia:	241
Residência em altitudes elevadas	241
Doença pulmonar crônica	242
Doenças cardiovasculares	242
Obesidade extrema (síndrome de Pickwick)	242
Alterações da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio	242
Poliglobulias secundárias por causa não ligadas à hipóxia sistêmica:	242
Doenças renais	242
Doenças do sistema nervoso central	243
Outros tumores	243
Síndrome de Cushing	243
Poliglobulias iatrogênicas	243
Policitemia vera	243
Introdução	243
Incidência	245
Manifestações clínicas	245
Exame físico	246
Exames hematológicos	247
Diagnóstico	249
Tratamento e curso clínico	249
Complicações	251
Referências	252

Capítulo XIII - Introdução à fisiopatologia da granulocitopoiese - As neutropenias e a agranulocitose.

Cinética dos granulócitos	253
Cinética dos neutrófilos em indivíduos normais	254
Cinética da medula óssea	254
Cinética dos neutrófilos nos exudatos	256
Mecanismos de neutrofilia e de neutropenia	256
Regulação da granulocitopoiese	258
Cinética das células leucêmicas	258
Propriedades dos neutrófilos	259
Defeitos funcionais dos neutrófilos	260
Alterações morfológicas dos neutrófilos	261
Monócitos, eosinófilos e basófilos	261
Neutropenia e agranulocitose	262
Etiologia	262
I — Remoção acelerada dos neutrófilos da circulação	262
II — Sobrevida diminuída dos neutrófilos:	263
Neutropenias induzidas por medicamentos	263
Neutropenias nas collagenoses	266
Neutropenia neo-natal	266
Neutropenia induzida por transfusões	266
Neutropenia imunológica primária	266
Neutropenia nas grandes esplenomegalias	266
III — Neutropenias por desvio para o compartimento marginal	266

IV — Neutropenias por granulocitopoiese deficiente	266
V — Neutropenias por mecanismo etiopatogênico desconhecido	267
Referências	268

Capítulo XIV - Leucemias - Etiologia, patogenia e classificação.

Introdução	269
Etiologia	269
Patogenia	271
Classificação e nomenclatura	273
Referências	275

Capítulo XV - As leucemias agudas na infância e no adulto - Formas raras de leucemias - As reticuloendotelioses

Introdução	277
Leucemias agudas na infância	277
Incidência	277
Fisiopatologia	278
A célula leucêmica	278
Diagnóstico	279
Exame clínico	279
Exame do sangue periférico e da medula óssea	279
Radiologia	280
Outros exames	280
Diagnóstico diferencial	280
Fatores prognósticos	281
Tratamento:	281
Cuidados gerais:	282
A hiperuricemia	282
As hemorragias	283
Controle das infecções	283
Bacterianas	284
Por protozoários	284
Micóticas	285
Por vírus	285
Quimioterapia das leucemias agudas:	286
Técnica do tratamento das leucoses linfoblásticas	286
O comprometimento do sistema nervoso central	287
A leucemia mieloblástica (na infância)	287
Imunoterapia	288
Conclusões	288
Referências	288
Leucemias agudas nos adultos	289
Caracterização citomorfológica	290
Leucemias mieloblásticas	290
Leucemias promielocíticas	290
Leucemias mielomonocíticas	290
Leucemias monocíticas	291
Eritremia aguda	291

Eritroleucemia	291
Leucemias linfoblásticas	291
Incidência	291
Fisiopatologia	292
Manifestações clínicas	293
Diagnóstico	293
Diagnóstico diferencial	295
Curso e tratamento:	296
Tratamento quimioterápico	298
Leucemia mieloblástica	298
Leucemia promielocítica	299
Leucemia linfoblástica (do adulto)	300
Formas raras de leucemias	301
Leucemias eosinófilas	301
Leucemia basofílica	302
Mielose eritrêmica	302
Cloroma	302
Referências	302
Retículo-endotelioses	303
Granuloma eosinófilo, doença de Letterer-Siwe e de Hand-Schüller-Christian	304
Referências	306

Capítulo XVI - As leucemias crônicas

Introdução	315
Leucemia mielóide crônica	315
Incidência	316
Patogenia	316
História natural da doença	317
Achados hematológicos	318
Diagnóstico e diagnóstico diferencial	320
Curso clínico: prognóstico	322
Tratamento	323
Formas atípicas das leucemias mielóides crônicas:	325
Leucemia mielóide juvenil	
Leucemias mielo-monocíticas crônicas	325
Referências	326
Leucemia linfocítica crônica	326
Incidência	326
Etiologia	327
Patogenia	327
Aspectos clínicos	329
Exame físico	330
Estado hematológico	330
Diagnóstico e diagnóstico diferencial	330
Curso, complicações e prognóstico	331
Tratamento	333
Leucemia prolinfocítica	335
Referências	336

**Capítulo XVII - Metaplasia mielóide agnogênica -
Trombocitemia hemorrágica**

Introdução	339
Metaplasia mielóide agnogênica	339
Introdução — Histórico	339
Etiologia	340
Fisiopatologia	340
Manifestações clínicas	343
Aspectos hematológicos	344
Outros exames	345
Citogenética	345
Radiologia	345
Diagnóstico	345
Tratamento e evolução	348
Trombocitemia hemorrágica	349
Introdução	349
Aspectos clínicos	350
Fisiopatologia	351
Tratamento	352
Referências	352

**Capítulo XVIII - Introdução ao estudo das doenças linfoproliferativas.
Adenomegalias reativas - Mononucleose infecciosa.**

Introdução ao estudo das doenças linfoproliferativas	361
Considerações gerais	361
Biologia dos linfócitos — células B, T e nulas	362
Modelo para o estudo das doenças linfoproliferativas baseado nas respostas imunológicas dos linfócitos aos estímulos antigênicos	364
Classificação imunológica das doenças linfoproliferativas humanas	366
Breve discussão dos diferentes tipos de doenças linfoproliferativas:	367
Leucemia linfoblástica	367
Leucemia linfocítica crônica	367
Leucemias de células em cabeça de beldiche	367
Linfomas linfocíticos	368
Doença de Waldenström	368
Mieloma múltiplo	368
Síndrome de Sézary	368
Doença de Hodgkin	368
Modelo de Lennert para a classificação das subpopulações linfocitárias	368
Referências	369
Adenomegalias reativas — Mononucleose infecciosa	370
Considerações gerais	370
A síndrome mononucleose infecciosa	371
Referências	375

**Capítulo XIX - Os linfomas - Doença de Hodgkin -
Linfomas linfocítico e histiocítico**

Introdução	377
Histórico	377
Etiologia	378
Incidência — Epidemiologia	379
Classificação	380
A classificação dos linfomas de Gall e Rappaport	380
A célula de Reed-Sternberg	381
Classificação da doença de Hodgkin (Rye):	382
Prevalência linfocítica	382
Esclerose nodular	382
Celularidade mista	383
Depleção linfocitária	383
A classificação dos linfomas de Lennert (Kiel, 1974)	386
Linfomas e leucemia	386
Estudo clínico dos linfomas	387
Considerações gerais	387
Doença de Hodgkin:	389
Aspectos clínicos e radiológicos	390
Estadiamento	392
Plano de tratamento:	393
Radioterápico	393
Quimioterápico	394
Linfomas linfocíticos	396
Clínica	396
A invasão sangüínea	397
Conduta terapêutica	398
O linfoma de Burkitt	399
Linfomas histiocíticos	399
Complicações dos linfomas:	400
Efusões serosas	400
Complicações neurológicas	400
Complicações iatrogênicas	401
Complicações imunológicas — infecções e superinfecções	401
Referências	401

**Capítulo XX - As imunoglobulinopatias monoclonais -
Mieloma múltiplo - Doença de Waldenström -
Doenças de cadeias pesadas - Amiloidose.**

Introdução	419
Imunoglobulinas	420
Classes de imunoglobulinas	421
Imunoglobulinas G	422
Imunoglobulinas A	424
Imunoglobulinas M	425
Imunoglobulinas D	427
Imunoglobulinas E	427

Correlação entre as imunoglobulinas normais e as imunoglobulinas monoclonais	427
Métodos laboratoriais para o estudo das imunoglobulinas monoclonais	429
Mieloma Múltiplo	431
Introdução	431
Incidência	432
Patogênese	432
Manifestações clínicas	433
Aspectos patofisiológicos especiais:	434
Insuficiência renal	435
Deficiência imunológica	436
Manifestações neurológicas	436
Infiltrações de diferentes órgãos	437
Achados radiológicos	437
Classificação imunoquímica dos mielomas	438
Achados laboratoriais diversos	439
Diagnóstico	440
Associação com outras doenças	441
Variantes anátomo-clínicas:	442
Plasmocitoma solitário	442
Formas extra-medulares	442
Leucemia de células plasmáticas	442
Curso, tratamento e prognóstico	442
Doença de Waldenström	446
Introdução	446
Incidência e etiologia	447
Patogênese	447
Manifestações clínicas — Síndrome de hiperviscosidade	448
Diagnóstico	449
Evolução, prognóstico e tratamento	451
Crioglobulinemia	451
Doenças de cadeias pesadas	451
Doença de cadeia pesada γ — Doença de Franklin	452
Doença de cadeia pesada α — (Seligmann)	452
Doença de cadeia pesada μ	453
Amiloidose	453
Amiloidose primária — Amiloidose concomitante com mieloma	454
Outras formas de amiloidose	455
Gamopatia monoclonal benigna	455
Referências	455
Imunoglobulinas — mieloma múltiplo	455
Doença de Waldenström — Doenças de cadeias pesadas — Amiloidose	457

Capítulo XXI - Hemostasia primária - As púrpuras

Introdução	467
As plaquetas	468
Fisiopatologia das plaquetas	468
Estrutura e metabolismo das plaquetas	468
Funções das plaquetas	470
Perturbações da hemostasia primária devidas às plaquetas — Estados purpúricos:	473
Classificação	473
Trombocitopenias:	473
I — Trombocitopenias por transtornos na produção de plaquetas:	474
II — Trombocitopenias por seqüestração plaquetária	475
III — Trombocitopenias por excessiva destruição ou utilização das plaquetas:	475
Etiopatogenia e classificação:	475
Trombocitopenias devidas a sangramentos	475
Trombocitopenias devidas à destruição imunológica das plaquetas	476
Formas secundárias	476
Forma “idiopática”	477
Trombocitopenias devidas a um consumo excessivo de plaquetas	477
Estudo clínico das púrpuras imunológicas	477
Aspectos gerais	478
Manifestações clínicas	479
Estudo laboratorial	480
Diagnóstico	481
Tratamento e evolução	481
A púrpura trombocitopênica idiopática nos adultos	481
A púrpura trombocitopênica idiopática na infância	483
Transfusão de plaquetas	484
Trombocitopatias:	484
Condições por defeitos hereditários das plaquetas	484
Condições por defeitos adquiridos das plaquetas	485
Púrpuras vasculares	486
Telangiectasia hemorrágica hereditária	486
Púrpura simples	487
Púrpura senil	487
Síndrome de (Ehlers-Danlos)	487
Púrpura esteróide	487
Púrpura factícia	487
Púrpura anafilatóide	487
Referências	488

Capítulo XXII - Fisiologia e patologia da coagulação sanguínea.

Introdução	493
A Coagulação do sangue	496
Propriedades dos fatores da coagulação:	500
Fibrinogênio	500
Trombina	502
Fator V	502
Fator VII	502
Fator VIII	502
Fator IX	503
Fator X	503
Fator XI	503
Fator XII	503
Fator XIII	503
O sistema fibrinolítico	504
Defeitos da coagulação:	506
Anormalidades do fibrinogênio	506
Defeitos congênitos	506
Deficiências adquiridas	506
Protrombina	506
Fator V	507
Fator VII	507
Fator VIII	507
Hemofilia A	508
Doença de von Willebrand	508
Deficiências adquiridas do F. VIII — Inibidores	509
Fator IX	509
Hemofilia B ou Doença de Christmas	509
Fator X — Fator Stuart-Prower	510
Fator XI	510
Fator XII — Fator Hageman	510
Fator XIII	511
Referências	511
Tratamento dos defeitos da coagulação	511
Considerações gerais	511
Terapêutica substitutiva nas hemofilias A e B	512
Tratamento de problemas específicos nas hemofilias A e B:	515
Hemartroses	515
Hemorragias exteriorizadas	515
Hematomas	516
Avulsões dentárias	516
Hemorragias do S.N.C.	516
Tratamento de outras deficiências da coagulação sanguínea:	517
Doença de von Willebrand	517
Deficiência do Fator V	517
Deficiência do Fator VII	517

Deficiência do Fator X	517
Deficiência do Fator XI	517
Fibrinogênio	517
Complicações da terapêutica substitutiva:	517
Hipervolemia	517
Reações alérgicas	518
Hepatite	518
Inibidores do Fator VIII	518
Tratamento dos defeitos adquiridos da coagulação	518
Referências	519
Capítulo XXIII - Coagulação intravascular disseminada.	523
Introdução	523
Síndrome de coagulação intravascular disseminada	525
Diagnóstico	528
Tratamento	530
Referências	531
Apêndice - Protocolos de poliquimioterapia para o tratamento das leucemias e dos linfomas.	533
Protocolos para o tratamento da leucemia aguda	533
Leucemias linfoblásticas	534
Protocolo G.A.T.L.A. (10-LA-72)	534
Protocolo VII do St. Jude Children's Hospital	535
Leucemia mieloblástica	536
Protocolo daunoblastina/arabinosídeo-C	537
Protocolo arabinosídeo-C/thioguanine	537
Protocolo COAP	537
Protocolos para o tratamento dos linfomas	538
Protocolo MOPP	538
Protocolo COP	539
Protocolo de linfomas G.A.T.L.A.	540
Referências	541

Índice das planchas em cores (Planchas A a N)

Plancha A — Esquema da eritropoiese normal	544
Plancha B — Esquema da granulocitopoiese normal	545
Plancha C — Principais alterações morfológicas eritrocitárias	546
Plancha D — Aspectos citomorfológicos da hipossiderose	547
Plancha E — Medula óssea na anemia megaloblástica	548
Plancha F — Medula óssea na leucose linfoblástica	549
Plancha G — Citoquímica da leucose mieloblástica e linfoblástica (PAS e "Sudan-black")	550
Plancha H — Medula óssea na leucose mieloblástica	551
Plancha I — Medula óssea nas leucoses pró-mielocítica, mielomonocítica e monocítica	552
Plancha J — Sangue periférico na leucemia mielóide crônica	553
Plancha K — Sangue periférico na leucemia linfocítica crônica	554
Plancha L — Sangue periférico na metaplasia mielóide agnogênica	555
Plancha M — Sangue periférico na mononucleose infecciosa	556
Plancha N — Medula óssea no mieloma múltiplo	557

Capítulo I

Aspectos morfológicos e quantitativos do sangue e da medula óssea

O eritrócito é o produto final das células do sistema eritropoiético. Todo este sistema destina-se unicamente a prover veículos apropriados para síntese, transporte e proteção da hemoglobina. Ou seja, produzir um pigmento respiratório capaz de receber, transportar e liberar oxigênio e prover um ambiente onde o pigmento possa ser mantido em seu estado funcional.

O eritrócito circula no sangue, onde todo um sistema complexo foi desenvolvido para que estas células, devidamente oxigenadas nos pulmões, atinjam toda a economia do organismo, liberando a nível tecidual a carga adequada de oxigênio. Este sangue circulante perfaz cerca de 8% do peso corporal total. Em condições normais 45% é constituído por células e 55% por fluidos. A parte celular tem sua origem nos órgãos hemopoiéticos, principalmente na medula óssea, baço, fígado e gânglios linfáticos. O processo pelo qual as células proliferam, amadurecem e finalmente atingem o sangue é denominado hematopoiese. Especificamente, esta hematopoiese é denominada eritropoiese quando se destina à produção de eritrócitos, e leucopoiese

quando relacionada com a produção de leucócitos. Esta, por sua vez, compreende a granulocitopoiese e a linfopoiese. Uma terceira linhagem destina-se à produção das plaquetas e denomina-se trombocitopoiese. A inter-relação entre estas linhagens celulares tem sido objeto de debates que tiveram sua origem com os primórdios da hematologia, dando origem a diferentes escolas que defendiam vigorosamente seus pontos de vista. A primeira destas escolas, que pode ser denominada monofilética, defende a hipótese de que todas as células sanguíneas, inclusive os linfócitos, têm origem numa célula sanguínea primitiva multipotencial (teoria monofilética de Maximow e Bloom). Já Ferrata admitia apenas que as células da medula proviessem de um único elemento, a célula mesenquimatosa fixa primitiva, denominada por ele como hemohistioblasto. Outros pesquisadores (Naegeli, Sabin e Doan) defendiam origens diferentes para as séries medulares. Schilling ainda acrescentou uma modificação à teoria de Naegeli, admitindo que os monócitos se originassem diretamente, sem etapas intermediárias, das células reticuloendote-

liais. Trabalhos mais recentes evidenciaram, como será discutido no próximo Capítulo, a existência indiscutível de uma célula primitiva pluripotencial, gerando, como fora antevisto por Ferrata, a linhagem mielopoietica. Sua identidade morfológica porém ainda permanece obscura. Também o desenvolvimento dos linfócitos e sua heterogeneidade foi demonstrada

por técnicas modernas. O relacionamen- to dos monócitos com as outras linha- gens celulares ainda não está inteira- mente esclarecido, mas há evidências que sugerem uma origem retículo-histiocitá- ria. Um esquema aceitável da origem e inter-relacionamento das células sangui- neas encontra-se na Tabela 1.1., tomada de Lewis, 1974.

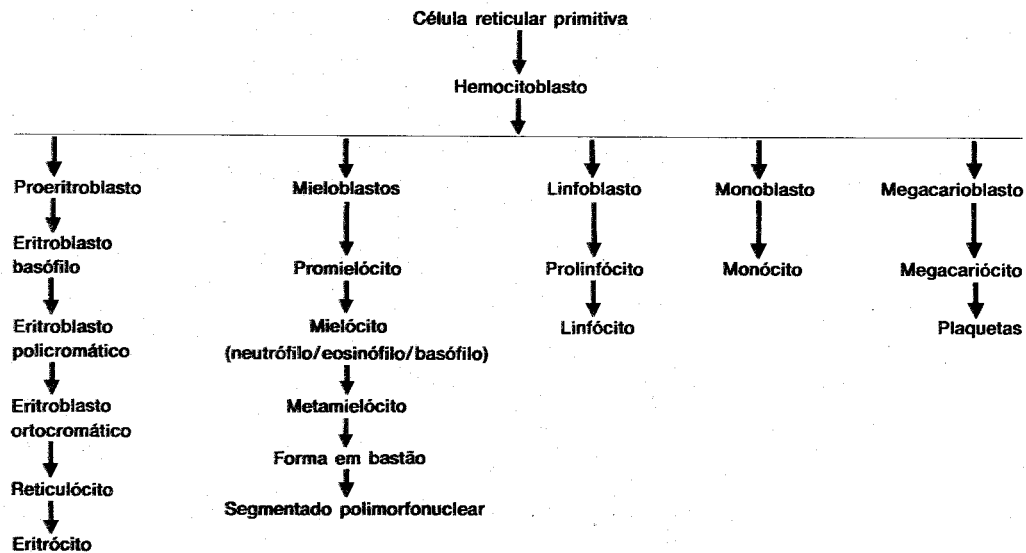


Tabela 1.1 — Origem das células sanguíneas (seg. Lewis, 1974, mod.)

A hematopoiese fetal — a formação de sangue no embrião é muito importante para o hematologista. Numerosas afecções determinam sintomas cujo mecanismo só pode ser compreendido com o conhecimento deste período hematopoiético. A hematopoiese fetal pode ser diferenciada num período pré-hepático, hepático e linfomedular. Na terceira semana de vida da espécie humana surgem as células sanguíneas. Na superfície das reservas vitelinas dispõem-se algumas células mesenquimatosas em pequenos grupos. Os elementos periféricos vão se diferenciar para formar o endotélio vascular. Os elementos centrais perdem suas ligações com as células vizinhas, tornam-se esféricos e dão origem às primeiras células sanguíneas. Como estas células ficaram no interior do endotélio vascular que se foi constituindo, logo que o coração inicia seus batimentos estas células primitivas sanguíneas começam a

circular. No início são inteiramente desprovidas de hemoglobina: tratam-se de células tronco ("stem cell" dos autores ingleses; "cellules souches" dos autores franceses). Posteriormente estas células se transformam e começa a aparecer no seu interior uma hemoglobina especial denominada hemoglobina Gowers. Como estas células se assemelham às da eritropoiese dos estados carenciais de fatores de maturação na patologia humana, foram denominadas "megaloblastos primitivos". A duração deste período mesoblástico da hematopoiese não é conhecida com precisão. Desaparece no embrião de 50 mm. No terceiro mês o fígado começa a funcionar como órgão hematopoiético, atividade esta que mantém até o nascimento. Dá origem então à eritropoiese de linhagem definitiva, a qual se processa também no baço. Nesta ocasião surgem também os granulócitos que se tornam numerosos no 4º mês. Por esta

época também começam a aparecer os megacariócitos, mas os linfócitos ainda não são encontrados. Só na segunda metade do período hepático da hemopoiese começa a surgir a linfopoiese tímica. Os primeiros esboços de gânglios linfáticos aparecem nos embriões de 3 meses. Gradualmente aumentam de volume e por volta do 5º mês produzem linfócitos, cujo número circulante atinge o dobro dos granulócitos.

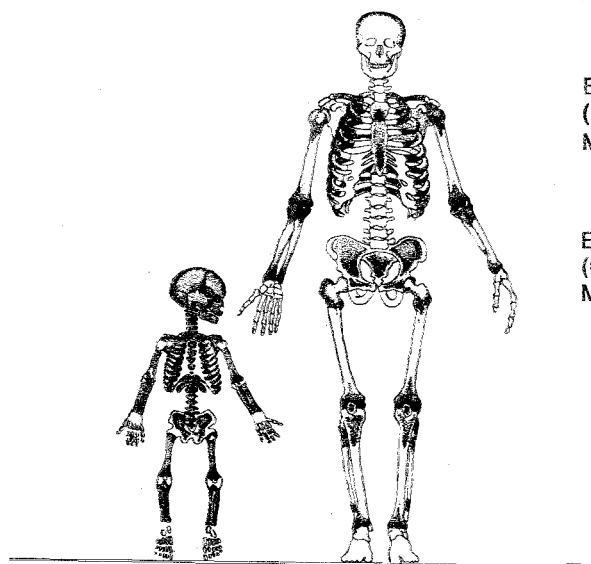
Período linfo-medular — A função hemopoética do fígado diminui a partir do 5º mês, para cessar um pouco antes do nascimento. Simultaneamente surgem a hematopoiese medular, esplênica e ganglionar. No início desta transição o fígado é sobretudo eritropoiético e a medula leucopoiética, mas, pouco a pouco, os órgãos tomam o grau de especialização definitiva, como é encontrada no adulto.

Hematopoiese pos-natal — ao nascer, a medula hematopoiética, de cor vermelha, ocupa todo o interior dos ossos do esqueleto e assim persiste por 2 a 3 anos. Durante este período os sítios de hematopoiese extra-medular ficam em repouso, a menos que haja um estímulo anormal, como por exemplo perdas sanguíneas. Neste caso, já que a medula encontra-se toda em plena atividade, a hematopoiese suplementar para fazer face à demanda excessiva só pode ser executada pelos órgãos previamente hematopoiéticos, isto é, o fígado e o baço.

No decorrer da infância há uma gradual substituição da medula vermelha por medula amarela, gordurosa, de escassa atividade hematopoiética. Esta substituição se processa em sentido centripeto e no adulto não vai mais ser encontrada atividade hematopoiética nos ossos dos membros. Isto se prende provavelmente a dois fatos principais: primeiro, à temperatura relativamente mais baixa dos membros, não ótima para atividade hematopoiética; segundo, à existência de uma reserva de cavidade medular excessivamente extensa, desnecessária à atividade hematopoiética normal, para a qual a cavidade medular dos ossos do tronco e da cabeça são suficientes. Entretanto, estímulos anormais da hematopoiese, de qualquer natureza, podem reativar a hematopoiese no esqueleto dos membros dos adultos. No indivíduo velho, a medula torna-se, mesmo no esqueleto do tronco, parcialmente substituída por gordura, o que explica a fragilidade do sistema hematopoiético geriátrico.

A extensão da atividade eritropoiética do organismo pode ser demonstrada pela incorporação de ^{59}Fe . (Figura 1.1).

É interessante observar que o volume de medula ativa da criança e do adulto são semelhantes, o que se explica devido à necessidade de uma maior atividade medular na infância, já que o volume sanguíneo encontra-se em expansão paralela à do peso corporal.



Espaço medular total
(Adulto de 70 kg) = 2600 a 4000 ml
Medula vermelha ativa = 1200 a 1500 g

Espaço medular total
(Criança de 15 kg) = 1600 ml
Medula vermelha ativa = 1000 a 1400 g

Figura 1.1 —

Comparação da medula vermelha ativa na criança e no adulto. Há uma quantidade quase idêntica de medula vermelha em ambos, a despeito de uma diferença de peso corporal de 5 vezes. (Seg. Bierman, HR: Homeostasis of the blood cell elements. In: Functions of Blood p. 357. Ed: FG Mac-Farlane e AHT Robb. Smith. Blackwell, Oxford, 1961).

Morfologia das células hematopoiéticas

Neste tópico serão abordados os principais aspectos dos diferentes estágios do desenvolvimento celular. É preciso não esquecer que este desenvolvimento efetua-se de modo contínuo e não por etapas, como poderiam fazer crer as classificações propostas, que são basicamente didáticas e, portanto, artificiais. Na prática, na presença de uma célula, é por vezes difícil determinar seu estágio exato de diferenciação.

A transformação de uma célula, de imatura para madura, envolve modificações tanto citoplasmáticas como nucleares, que, em condições normais, ocorrem de modo mais ou menos sincrônico. As transformações citoplasmáticas são relacionadas com o conteúdo de ácido nucléico. As células, quando coradas pelo método panótico, variam de um citoplasma profundamente azul (basófilo) quando imaturas, devido à riqueza de ácido ribonucléico, até a total desapareição desta basofilia, quando maduras. No caso especial da eritropoiese, a gradual substituição do ácido ribonucléico dos eritroblastos imaturos pela hemoglobina encontrada nos estágios finais de maturação, é visualizada pela transição da coloração basófila, intensamente azul, para coloração alaranjada, de natureza acidófila, conferida pela hemoglobina. As fases intermediárias de maturação apresentam a coexistência de ambos elementos no citoplasma, isto é, ácido ribonucléico e hemoglobina, conferindo uma coloração ambígua ao citoplasma, meio basófila e meio eosinófila, denominada policromatofilia. Já nos granulócitos a modificação de cor do citoplasma é correlacionada com o aparecimento de grânulos com enzimas, que conferem uma coloração especial, seja neutrófila, basófila ou eosinófila.

A medida que se processa a maturação, há uma redução na dimensão do núcleo, com condensação da cromatina e desapareição do nucléolo, com seu conteúdo de ácido ribonucléico. Esta condensação pode ser acompanhada de modificações de formas do núcleo, como por

exemplo a forma plurisegmentada do neutrófilo maduro. De um modo geral a relação núcleo-citoplasma é mais elevada nas células menos maduras.

Célula reticular

Também denominada hemo-histioblasto por Ferreira. É a menos madura das células identificáveis correlacionadas com a hemopoiese. Apresenta um diâmetro variável de 15 a 25 micra, contornos irregulares, amebóides. Núcleo oval, com cromatina finamente reticulada de coloração vermelho purpúreo. Presença de 3 a 6 nucléolos de contornos irregulares, de dimensões reduzidas. Citoplasma azul pálido, moderadamente entremeado de zonas mais claras, exibindo uma fina granulação azurófila. A relação núcleo citoplasmática é de 1:1. A microscopia eletrônica demonstra perfeitamente bem o aparelho de Golgi, vacúolos do retículo endoplasmico e citosomas e a presença de microtúbulos e estruturas fibrilares pro-eminentes. As mitocôndrias são escassas e os ribosomas são encontrados muito raramente.

Outra célula reticular seria o *hemocitoblasto*, de identificação menos fácil nos esfregaços da medula óssea. Tem 20 a 30 micra de diâmetro e apresenta o mesmo tipo de núcleo reticulado do hemo-histioblasto. O citoplasma é mais claro, principalmente em torno do núcleo e não apresenta grânulos. Os contornos celulares são mais regulares e a relação núcleo-citoplasmática é de 1 a 1,5:1. Na microscopia eletrônica exibe um maior número de mitocôndrias, embora o número de ribosomas e poliribosomas permaneça escasso.

Série eritropoiética

(Ver Plancha A)

PRO-ERITROBLASTO — (sinônimo: pronormoblasto) — é a célula eritropoiética menos madura identificável morfológicamente. Tem diâmetro de 15-20 micra. O núcleo, corado pelos métodos panóticos, tem cor vermelha purpúreo claro, com cromatina delicada de distribuição uniforme, assumindo por vezes aspecto de massa fragmentada. Apresenta de 1 a 3 nucléolos bem evidentes.

O citoplasma tem aspecto granular e é intensamente basófilo. A ultramicroscopia revela numerosas e grandes mitocôndrias e abundantes ribosomas, principalmente na forma de poliribosomas. Há um centrosoma proeminente composto

de centríolos e corpos de Golgi e existem poucos microtúbulos e fibrilas. Podem ser visualizadas moléculas de ferritina disseminadas no citoplasma, estando algumas presentes nas mitocôndrias. (Fig. 1.2)

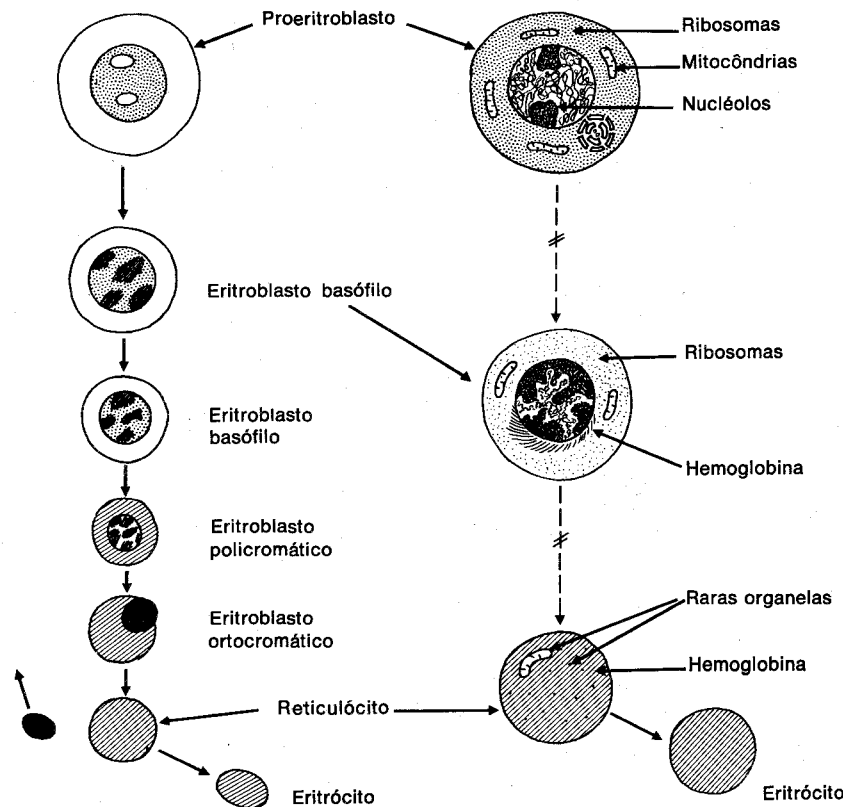


Figura 1.2 — Linhagem eritropoiética vista em microscopia convencional (à esquerda) e eletrônica (à direita), esquematicamente. Segundo Bernard e Levy, modificado, 1976.

ERITROBLASTO BASÓFILO — (normoblasto basófilo) — semelhante à célula anterior, porém sem nucléolo. Núcleo com a cromatina mais densa, apresentando mais tendência à configuração de massa rachada.

ERITROBLASTO POLICROMÁTICO — (normoblasto policromático) — nesta célula a hemoglobinizacão é visualizada pela primeira vez: o citoplasma toma uma cor azul-avermelhada. O núcleo diminui de tamanho e a cromatina torna-se mais compacta. Diâmetro celular de 12 a 15 micra, com relação núcleo citoplasmática favorecendo o citoplasma. A ultra-estrutura revela abundantes mi-

tocôndrias e ribosomas (poliribosomas); a ferritina residual agrupa-se em pequenos conglomerados sideróticos. Desaparição dos microtúbulos.

ERITROBLASTO ORTOCROMÁTICO — (normoblasto ortocromático; normoblasto picnótico; normoblasto acidófilo; normoblasto oxifílico). Há grande diminuição do diâmetro celular, que desce para 8 a 12 micra. Núcleo escuro, constituído por massa homogênea de cromatina, sem estrutura visível, de localização excêntrica, movendo-se para a periferia da célula, em estágio que precede a sua expulsão. Nesta fase a célula atingiu o fim de sua capacidade de síntese de

ADN e é incapaz de atividade mitótica.

RETICULÓCITO — representa a primeira etapa não nucleada da série. Diâmetro de 7 a 10 micra, contendo ainda certa quantidade de ácido ribonucleico e de ribosomas, os quais são responsáveis pela sua coloração policromática com os métodos panóticos. São igualmente os elementos responsáveis pela coloração "em retícula" quando corados pelo azul brilhante de cresil ou outros corantes para reticulócitos. O reticulócito tem contornos irregulares, o que reflete a existência do movimento celular ativo.

ERITRÓCITO — Em 2 a 3 dias o reticulócito atinge a fase definitiva de eritrócito adulto. Este normalmente apresenta-se como um disco bicôncavo com 7 a 8 micra de diâmetro. À microscopia ótica apresenta-se como uma massa sem estrutura contendo hemoglobina em seu interior mais ou menos bem dissolvida. O exame pela microscopia eletrônica, entretanto, revela um certo número de estruturas; a membrana é constituída de 3 camadas, sendo uma eletrônica-translúcida, recoberta por duas camadas, interna e externa, eletronicamente densas. A secção do citoplasma apresenta-se densa e homogênea. Porém, uma porção do seu interior revela vacúolos autofágicos.

Série granulocítica (Ver Plancha B)

MIELOBLASTO — é uma célula redonda de 12 a 20 micra de diâmetro. O núcleo ocupa quase toda a superfície e a relação núcleo-citoplasmática é de 6:1. O núcleo apresenta uma rede cromatínica fina, uniformemente distribuída, exibindo dois ou mais nucléolos bem visíveis de coloração azul pálida. O citoplasma é azul claro com o contorno mais basófilo. Não contém grânulos. Na microscopia eletrônica são visualizadas numerosas mitocôndrias e ribosomas, principalmente em forma de rosetas. O aparelho de Golgi é muito nítido.

PROMIELÓCITO — (sinônimo: progranulócito) — é uma célula ligeiramente maior que o mieloblasto, com um núcleo

grande, ovóide, por vezes ligeiramente denteado, exibindo uma cromatina de cor purpúrea clara. O citoplasma, mais abundante que no mieloblasto, apresenta coloração azul clara e exibe numerosos e finos grânulos de coloração azurófila (vermelho-vinhoso). O núcleo apresenta dois ou mais nucléolos de coloração azul clara, menos nítidos que os do mieloblasto. A ultra-estrutura revela numerosas mitocôndrias volumosas e um grande número de ribosomas livres. Presença de ergatoplasmas. Aparelho de Golgi proeminente, localizado na zona de concavidade do núcleo, responsável pela granulocitogênese incipiente (Bessis).

MIELOCITO — mede 12 a 18 micra de diâmetro. É uma célula de núcleo arredondado ou ovalado, cujo citoplasma contém quase exclusivamente granulações específicas neutrófilas, vendose de perimeio raras granulações azurófilas. Núcleo menor do que o do pró-mielócito, francamente denteado, com massas cromatínicas mais densas; não mais exibe nucléolos. O exame à microscopia eletrônica demonstra uma célula idêntica ao granulócito maturo, com exceção apenas da forma do núcleo.

METAMIELOCITO — o metamielócito apresenta todos os caracteres citológicos do mielócito, diferenciando-se apenas pelo núcleo reniforme, cuja convexidade é quase tangente à superfície da célula. Sua concavidade corresponde ao centrosoma. O núcleo é constituído por cromatina densa, distribuída por numerosos fragmentos delimitados de forma mais nítida que no núcleo do mielócito. É o mais jovem dos granulócitos que pode ser encontrado em condições normais no sangue circulante na proporção de 1 a 5% dos granulócitos circulantes. O estudo de sua ultra-estrutura é idêntico ao do granulócito maturo.

GRANULÓCITOS — *granulócitos neutrófilos*: são células arredondadas de 12 a 14 micra de diâmetro, caracterizadas pela forma de seu núcleo, motivo pelo qual recebeu a designação inexacta de "polinucleares", quando na verdade trata-se de um único núcleo com várias zo-

nas estreitadas, formando finas pontes de substância nuclear. No estado normal não se encontram neutrófilos com mais de cinco segmentos. Estes segmentos se dispõem ao acaso no citoplasma, formando configurações em S, Z, E, C, etc., que dependem basicamente da maneira como foi efetuado o esfregaço na lâmina. A cromatina é muito densa, formada de massas separadas por faixas de oxicromatina, mais clara. São vistos igualmente os apêndices sexuais. O citoplasma, ligeiramente acidófilo é repleto das granulações específicas. Pelo método panótico são de cor bege, variando bastante de tom conforme o p^H da preparação e a persistência ou não de granulações azurófilas. A microscopia eletrônica exibe um núcleo formado de blocos de basicromatina, presença de poros nucleares, citoplasma com raros ribosomas, aparelho de Golgi no centro da célula com a forma de uma pequena esfera, contendo dois centríolos de onde partem microtúbulos. Presença de numerosas partículas de glicogêneo. Granulações: o citoplasma é repleto de granulações de formas variáveis.

O granulócito eosinófilo — procede de etapas de maturação semelhantes às do granulócito neutrófilo. O mieloblasto não é identificável: hipoteticamente deve existir um “eosinofiloblasto” (Bessis). Já no estágio de promielócito é possível identificar raras granulações eosinófilas: coradas pelo método panótico surgem como grandes granulações cuja cor varia conforme o estado de maturação; no início são violáceas, após azul-violetas e finalmente tomam a cor laranja. São granulações muito maiores que as do neutrófilo, atingindo 0.4 a 0.8 micra de diâmetro de forma esférica ou ovóide. O granulócito eosinófilo apresenta em sua maioria (70%) dois lobos ligados por uma fina ponte nuclear. As granulações são as descritas nos seus precursores. A microscopia eletrônica revela uma estrutura semelhante à do granulócito neutrófilo, com um aparelho de Golgi juxtannuclear, do qual partem os microtúbulos, alguns ribosomas, ergatoplasmas e grânulos eosinófilos.

Os *granulócitos basófilos* apresentam etapas de maturação idênticas às das outras séries. As primeiras granulações identificáveis surgem nos promielócitos e formam-se no aparelho de Golgi. As granulações ditas basófilas são na realidade metacromáticas (Bessis). Elas crescem e tornam-se redondas, atingindo por vezes 2 micra de diâmetro. O granulócito basófilo tem um diâmetro de 10 a 14 micra sendo, pois, o menor dos granulócitos. O núcleo é dificilmente visualizado, mascarado pelos grânulos, que são em geral abundantes, ovais ou redondos, com 0.2 a 1 micron de diâmetro. O citoplasma é rosa claro, cor lavanda, às vezes mesmo quase incolor. O aspecto geral da célula é semelhante ao dos outros granulócitos à microscopia eletrônica. Os grânulos (que variam conforme a espécie animal), apresentam no homem uma membrana que encerra partículas uniformemente distribuídas.

Série linfocitária

Neste parágrafo somente serão abordados os aspectos morfológicos convencionais dos linfócitos, como são vistos nos esfregaços sangüíneos ou sua ultraestrutura. O problema da heterogeneidade da origem linfocitária em populações B e T será discutido no capítulo sobre as condições linfoproliferativas.

LINFOBLASTO — é uma célula com 10 a 18 micra de diâmetro. O núcleo é prevalente e apresenta uma relação núcleo-citoplasmática de 6:1. A cromatina nuclear é púrpura profundo e apresenta-se agregada em torno da membrana nuclear; sua distribuição é menos delicada que a do mieloblasto, de um modo geral. Os nucléolos são em número de um a dois, não muito bem delimitados, e seu caráter essencial é a palidez da coloração azul. Citoplasma azul intenso, com halo claro perinuclear, exibindo raramente grânulos azurófilos. Sua distinção do mieloblasto somente é possível com coloração citoquímica, com demonstração de glicogêneo intracitoplasmático pelo PAS, como será discutido no capítulo referente às leucoses.

LINFÓCITOS — duas formas de linfócitos são vistas no sangue periférico: o grande linfócito, com um diâmetro de 8 a 16 micra e o pequeno linfócito, cujo diâmetro oscila entre 7 e 9 micra. São células redondas, com núcleo também redondo o qual é em geral ligeiramente excêntrico. A cromatina é intensamente purpúrea, de consistência compacta, com membrana nuclear bem demarcada. Ausência de nucléolos. Citoplasma azul claro, por vezes abundante, com zona clara juxta-nuclear. No pequeno linfócito o citoplasma pode apresentar-se apenas como um fino anel perinuclear. No grande linfócito podem ser vistos ocasionais grânulos azurófilos. A ultra-estrutura dos grandes linfócitos revela um ergatoplasma proeminente, algumas pequenas mitocôndrias e raros ribosomas. Os pequenos linfócitos têm grande mitocôndrias e grânulos densos. Os ribosomas são especialmente abundantes nos pequenos linfócitos com citoplasma hiperbasófilo. Ao contrário, são escassos nos linfócitos com citoplasma claro.

Células plasmáticas

Os plasmoblastos não são vistos habitualmente na medula óssea normal e serão discutidos no tópico relacionado com as discrasias plasmocelulares. Os plasmócitos têm em geral um diâmetro de 12 a 15 micra. O núcleo oval é caracteristicamente excêntrico, ocupando um dos polos da célula, que é também ovalar. O maior eixo do oval nuclear é perpendicular ao maior eixo celular. O aspecto da cromatina, profundamente purpúrea, é característico, distribuindo-se em blocos grosseiros, separados por estreitos espaços de hétero-cromatina rosa-claro, muito característica do núcleo do plasmócito. O citoplasma apresenta uma coloração azul ultramar própria, com zona clara justanuclear e uma basofilia centrífuga que toma um aspecto marchetado na periferia da célula, onde podem ser vistos com frequência vacúolos. A microscopia eletrônica revela um ergatoplasma muito desenvolvido, que somente não ocupa a área clara justanuclear que é o local do centrosoma. O ergatoplasma é composto de sacos contendo lâminas

paralelas e um produto não homogêneo representando a secreção protéica. São contornados por poliribosomas em número de 5 a 15 elementos. O núcleo compreende 6 a 8 blocos de cromatina aderente à membrana nuclear, que apresenta numerosos poros. O aparelho de Golgi é bem desenvolvido e localiza-se no lado citoplasmático do núcleo. As mitocôndrias são volumosas, com matrizes densas.

Monócitos

O monoblasto tem 12 a 20 micra de diâmetro, com um núcleo redondo ou oval volumoso, com coloração purpúrea clara e cromatina disposta em delicada rede. A membrana nuclear é bem marcada e a relação núcleo-citoplasmática é de 1,5:1 a 2:1. Citoplasma basófilo sem grânulos. O monócito é a maior das células normais circulando no sangue. Tem 12 a 20 micra de diâmetro, exibe um núcleo de um oval irregular, por vezes reniforme, com cromatina purpúrea clara, composta por delicada rede que tem tendência a se condensar próximo à membrana do núcleo. Ausência de nucléolos. Relação núcleo-citoplasmática 2,5:1. Citoplasma azul pálido acinzentado, contendo finos grânulos azurófilos. O aspecto mais característico dos monócitos em microscopia eletrônica é a existência de numerosas projeções próximas à membrana livre com uma aparência digital. Estas projeções tornam o monócito capaz de atividade fagocitária, e formam na periferia das células vacúolos fagocíticos.

Plaquetas

Para o estudo da trombocitopoiese o leitor deve dirigir-se ao capítulo XXI. Nesta seção serão apenas abordados os aspectos morfológicos das plaquetas e de seus precursores.

MEGACARIÓCITO — é a maior das células do sistema hematopoietico com 40 a 100 micra de diâmetro. Apresenta em geral dois a oito núcleos, com cromatina disposta em grumos grosseiros. Citoplasma abundante, de coloração pálida, com fina granulação azurófila. Apresenta nu-

merosas projeções digitais em sua periferia, nas quais em geral já é possível identificar estruturas plaquetárias.

PLAQUETA — (sinônimo: trombócito) — apresenta-se com a forma de um disco com 2 a 3 micra de diâmetro. A microscopia convencional pouco contribui para a sua análise, demonstrando apenas a existência de uma zona periférica, mais clara, o hialômero e uma zona cen-

tral, de cor purpúrea, mais densa, o centrômero. A ultra-estrutura da plaqueta será analisada conjuntamente com o estudo da hemostasia primária.

A caracterização citoquímica das diferentes células sanguíneas será descrita nos capítulos referentes aos processos patológicos da hemopoiese. Entretanto, os caracteres citoquímicos gerais são correlacionados na Tabela 1.2.

Tabela 1.2 Caracterização citoquímica das células sanguíneas normais				
Célula	Fosfatase alcalina	Peroxidases	Lípídeos	PAS (glicogênio)
Blastos	0	0	0 a +	+
Mielócitos	±	+++	+ a +++	±
Metamielócitos	0	+++	+ a +++	+
Neutrófilos	± a +	+++	+ a +++	+++
Eosinófilos	± a +++	+++	+ a +++	0
Basófilos	0	0	+ a +++	0
Linfócitos	0	0	0	±
Monócitos	0	± a ++	+ a ++	+
Proeritroblastos	0	0	0	0
Eritroblastos	0	0	0	0
Megacariócitos	±	0	±	+
± = traços; + = ligeira; ++ = moderado; +++ = intensa. (Seg. S.M. Lewis, op. cit. 1974)				

Medula óssea

A medula óssea humana é constituída por uma delicada rede de sinusóides, ditos primários e coletores, que se localizam entre duas trabéculas ósseas (ver figura 1.3), pela qual penetra uma artéria nutritiva e uma veia. A artéria divide-se em capilares que vão desaguar nos sinusóides poligonais primários e que fluem para os sinusóides coletores, que por sua vez desembocam na veia coletora. O espaço entre os sinusóides é ocupado por células adiposas, que perfazem de um a dois terços do espaço medular em condições normais. Os sinusóides são cobertos por células endoteliais, algumas das quais contêm ferro identificado pela reação do azul da Prússia.

Células reticulares dispõem-se na superfície das células adiposas, margeando os sinusóides. A partir destas células reticulares são encontradas as células hematopoiéticas, numa disposição de cachos. Junto às células dos sinusóides são encontradas as células plasmáticas. Já os mastócitos são encontrados junto às estruturas vasculares. Este sistema apresenta modificações em sua microvasculatura na dependência de uma maior ou menor atividade hematopoiética.

O mecanismo pelo qual as células maduras passam para o sangue periférico ainda é objeto de investigação. Porém, ao que tudo indica, esta passagem depende do grau de flexibilidade da

membrana da célula: as células imaturas apresentam um grau menor de flexibilidade da membrana celular. Isto determina uma menor plasticidade celular, impedindo a célula de atravessar um orifício vascular cuja luz é muito inferior ao seu diâmetro. Esta passagem somente seria efetuada pelas células maduras, ca-

pazes de uma deformação comparável a de uma ameba. A existência de células imaturas no sangue em estados patológicos seria explicada pela formação extramedular hemopoiética: no baço e no fígado não existiria um sistema microtubular de controle de liberação celular.

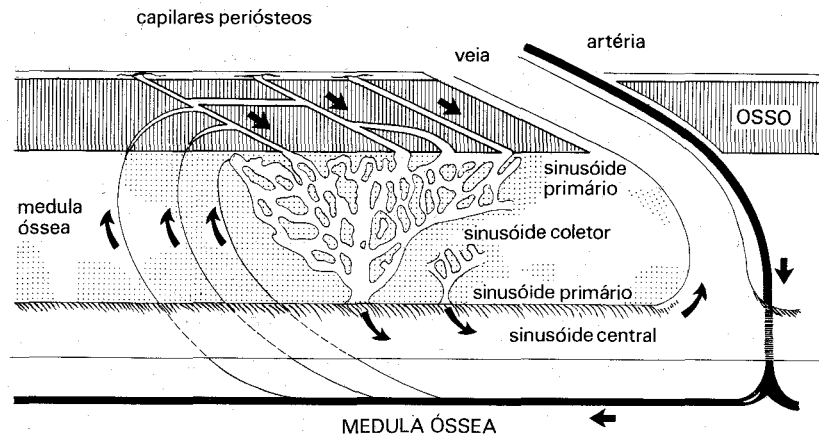


Figura 1.3 — Diagrama da circulação na medula óssea. O suprimento arterial depende basicamente dos vasos ósseos e a drenagem venosa é efetuada no grande sinusóide central, que recebe o sangue dos sinusóides primários e coletores. (Seg. de Bruyn PPH, Breen, PC e Thomas, TB: The microcirculation of the bone marrow. The Anatomical Records 168: 55, 1970).

Biópsia da medula óssea

A biópsia da medula óssea, para o estudo de sua composição estrutural é um método indispensável ao hematologista, ao lado da simples punção para o estudo da citologia medular. A inexistência de uma boa agulha para a realização desta técnica contribuiu muito para a demora de divulgação do método. O autor crê que a introdução da agulha de Jams-hidi representou um real progresso, permitindo com a maior facilidade a obtenção de uma amostra adequada de medula óssea para estudo histopatológico, sem qualquer grau de desconforto para o paciente. Simultaneamente, é efetuado o estudo citológico que o autor realiza fazendo rolar o cilindro obtido por biópsia em lâminas de microscopia, obtendo

impressões que dão excelente material para o estudo citomorfológico. O local para a realização da biópsia da medula óssea é sistematicamente a apófise ilíaca posterior, acerca de 6 cm da asa do ilíaco e a 4 cm da linha mediana. Outros locais somente devem ser utilizados em casos de irradiação prévia terapêutica, que inutiliza o local como amostragem significativa da medula óssea.

A biópsia da medula óssea é essencial para estabelecer o diagnóstico de anemia aplástica e para investigar a existência de invasão medular, sobretudo no estagiamento dos linfomas (Ellman). Igualmente, é fundamental para a correta avaliação da correlação entre a medula ativa e a medula adi-

posa. Também é fundamental para o diagnóstico dos processos de mielofibrose e mioesclerose. A avaliação dos depósitos de ferro da medula também é feita com mais exatidão pela biópsia. Igualmente no estudo da trombocitopoiese, somente é possível avaliar de modo satisfatório a massa megacariocítica medular pela análise dos cortes histológicos da medula óssea.

Na Plancha I o leitor poderá analisar alguns exemplos de biópsias efetuadas pelo autor e estudadas em colaboração com o Dr. Cláudio Lemos. Vê-se a importância para o estudo da infiltração linfomatosa (fig. 1), aplasia (fig. 2), mielofibrose (figura 3) e avaliação de hiperplasia hematopoiética (figuras 5 e 6: medula hiperplástica em policitemia vera).

O estudo citomorfológico da medula óssea

O autor crê que não tenha maior importância a realização de contagens diferenciais da medula óssea, denominadas "mielogramas". A razão fundamental da pouca validade deste método parece residir na falta de homogeneidade dos esfregaços obtidos a partir da medula óssea, pois, ao contrário dos esfregaços do sangue, cujo meio diluidor é homogêneo, a medula é diluída numa solução heterogênea, em cuja composição entram a gordura medular e o próprio sangue. E justamente este constitui o fator de maior variabilidade das aspirações medulares, pois sua presença, em grau maior ou menor, depende da quantidade de material aspirado. Assim, no estudo citológico da medula óssea não se deve pretender realizar contagens, com números de precisão ilusória e sim realizar uma avaliação cuidadosa de várias preparações, tendo o cuidado de examinar os grumos existentes no começo e no fim dos esfregaços.

Obtenção do material — no caso da punção da medula para obtenção de material por aspiração, esta pode ser executada em vários sítios do esqueleto. Tradicionalmente, desde sua introdução em 1929, por Peabody, utiliza-se o esterno, embora seja este um sítio em que há

risco, embora mínimo, de acidente sério por perfuração da auriculetta. Todos os acidentes fatais relatados na literatura tiveram esta origem, com exceção dos casos imputáveis à intolerância aos anestésicos locais. O esterno fornece excelente material e a zona de eleição é logo abaixo do manúbrio, sempre executando a punção ao nível dos espaços intercostais e não ao nível das costelas. A punção pode ser efetuada com qualquer agulha calibrosa com mandril: por exemplo: 25 mm x 1,2 mm (calibre 18 na escala americana). No esterno é preferível utilizar agulhas com anteparos próprios para não penetrar além de uma certa profundidade, como a "University of Illinois Sternal Needle" (Mueller & Co.). O autor, pessoalmente, prefere realizar de rotina a punção na crista ilíaca posterior, com obtenção de um material igualmente bom e sem qualquer risco para o paciente. O único cuidado é penetrar um pouco mais profundamente, para atingir a medula vermelha. Igualmente satisfatórios são a crista ilíaca anterior e a apófise espinhosa, desde que haja o necessário treino. O material aspirado (sempre em pequena quantidade para evitar a hemodiluição: 0.2 a 0.5 ml) deve ser colocado imediatamente em cima de lâminas de microscopia e ao efetuar o esfregaço ter o cuidado de interrompê-lo, sem deixar formar "frangas", pois o bordo final retilíneo é muito útil para avaliar a riqueza celular e o conteúdo de megacariócitos. Parte da gotícula colocada na lâmina que sobrou do esfregaço é então esmagada entre duas lâminas, também para proceder à avaliação da riqueza celular do material. (Figura 1.5). O material é seco de preferência com um pequeno secador de cabelos (acessório utilíssimo) e corado pelas técnicas habituais, panóticas ou citotóxicas. Os diferentes aspectos encontrados nas várias condições patológicas serão descritos nos capítulos próprios. É entretanto fundamental o conhecimento dos elementos não só hematopoiéticos, mas também dos osteoblastos, osteoclastos, células do endotélio vascular, células adiposas, etc., para não confundi-los com elementos patoló-

gicos invasivos da medula óssea. Para isto, é recomendado o estudo cuidadoso dos excelentes atlas existentes, como o de McDonald e cols.

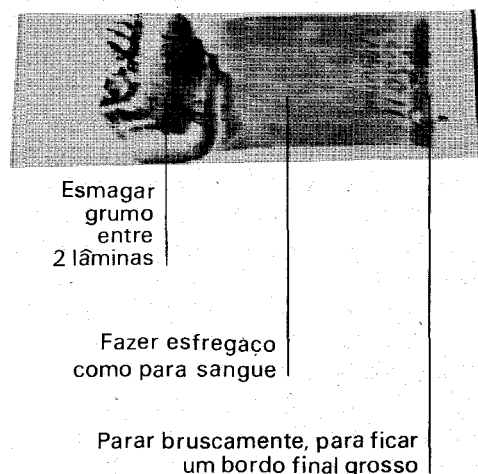


Figura 1.5

Bases gerais dos métodos de exame hematológico do sangue periférico

Nos itens subseqüentes serão discutidas as principais técnicas que se utilizam habitualmente para o estudo do sangue. Não serão, no entanto, abordados os detalhes práticos de sua execução, o que foge às finalidades deste compêndio, essencialmente clínico. O leitor poderá encontrar todos os dados necessários no excelente manual de Dacie e Lewis, ou, em edição brasileira, no Manual de Técnicas publicado pela Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.

Hemoglobinometria — a capacidade de combinação com o oxigênio do sangue é 1.34 ml O_2 por g de hemoglobina. Igualmente, o conteúdo de ferro, que pode ser determinado de modo acurado por espectrofotometria, permite correlacioná-lo com o conteúdo de hemoglobina, sabendo-se que 100 g de hemoglobina = 0.347 g de ferro. Por estes dois métodos é possível determinar de modo muito preciso a hemoglobina. Embora sejam excessivamente laboriosos para a prática corrente, eles fornecem a chave

para determinar-se a relação do coeficiente milimolar de extinção para o conteúdo de hemoglobina. O Comitê Internacional de Padronização em Hematologia estabeleceu para a cianometahemoglobina, na base de um peso molecular de 64458, um coeficiente milimolar de extinção de 44.0. Dado à possibilidade de obter-se padrões comerciais de cianometahemoglobina, o método generalizou-se, embora tenha a desvantagem de utilizar um reativo especial e levar alguns minutos para se completar a reação. O método da dosagem da oxihemoglobina, que é efetuado em qualquer fotocolorímetro, utilizando como diluente água destilada alcalinizada com amônia, é sem dúvida mais simples. Mas tem a desvantagem da inexistência de um padrão satisfatório. Os métodos antigos, utilizando hematina ácida, encontram-se em inteiro desuso, por deficiências técnicas importantes. A concentração da hemoglobina é expressa em g/100 ml. A concentração de hemoglobina expressa em porcentagem de um valor arbitrário é obsoleta.

A concentração de hemoglobina imediatamente após o nascimento é de 20 g/100 ml. Há uma queda de hemoglobina e nos primeiros 3 meses de vida seu valor situa-se entre 10 a 11 g/100 ml. Na idade de 1 ano encontra-se entre 10 a 13 g/100 ml, aumentando para 11.5 a 14.8 g/100 ml em torno de 10 a 12 anos e atinge a cifra usual dos adultos aos 15 anos; 13.5 a 18 g/100 ml para os homens e 11.5 a 16.5 para as mulheres. Estas cifras são de origem européia (Lewis). Em nosso meio, Cruz as determinou em um grupo de homens e mulheres hígidos, de nível sócio-econômico superior, e encontrou cifras semelhantes. Determinações efetuadas por aquele autor em populações nordestinas revelaram níveis muito mais baixos, mas tratam-se evidentemente de indivíduos desnutridos e parasitados.

Hematimetria — até o advento dos métodos automáticos, constituía um procedimento extremamente falho, com deficiências relacionadas com problemas inerentes ao próprio método e, sobretudo, a deficiências pessoais muito comuns na

sua execução, como por exemplo a fadiga visual ou emprego de material de qualidade não satisfatória. Alguns métodos automáticos, sobretudo os aparelhos do tipo de fluxo de células e modificação da impedância do meio, tornaram estas determinações bem mais precisas, descendo de um coeficiente de variação de $\pm 11\%$ para o visual, para $\pm 3\%$ para o eletrônico. Entretanto, o método não é isento de erros e mesmo de erros grosseiros se não for corretamente operado, o que exige pessoal adequadamente treinado. Também é essencial uma manutenção e calibração periódicas e um cuidadoso programa de controle de qualidade. Portanto, pelo fato de uma contagem ter sido efetuada em contadores eletrônicos não deve o clínico inferir de que se trate de uma boa determinação e sim saber dos cuidados com que foi executada. Uma contagem visual cuidadosa é um método científico, embora com um coeficiente de variação elevado. Uma contagem eletrônica sem os cuidados pertinentes ao método não é simplesmente nada.

Ao nascimento o número de hemácias situa-se entre 4,0 a 6,0 $\times 10^6/\text{mm}^3$. A contagem cai na infância de modo paralelo ao da hemoglobina: no primeiro ano de vida é de 3,6 a 5,0, dos 10 aos 12 anos é de 4,2 a 5,2. Nos adultos o nível usualmente aceito é 4,5 a 5,6 $\times 10^6/\text{mm}^3$ nos homens e de 3,9 a 5,6 $\times 10^6/\text{mm}^3$ nas mulheres. Esta margem tão ampla talvez deva-se à imprecisão dos métodos hematimétricos utilizados para sua determinação. Padrões efetuados com metodologia moderna ainda não são disponíveis para a hematimetria.

Hematócrito — quando o sangue coletado num anticoagulante adequado é centrifugado, há separação em duas camadas, uma plasmática e outra celular. O volume celular expresso em porcentagem do sangue total é denominado volume globular, ou, mais freqüentemente, pelo nome do aparelho utilizado para esta determinação, o hematócrito, introduzido por Wintrobe. Na parte superior ficam concentradas as plaquetas e leucócitos que perfazem normalmente 1%

do volume total e são facilmente distinguíveis. Nos casos em que se apresentam aumentados, esta cifra de elementos "brancos" deve ser referida no resultado. O método mais empregado até há alguns anos foi o do tubo de Wintrobe, centrifugado a 3000 rpm em um centrifugador clínico habitual, o que provia a força gravitacional necessária. Ultimamente utiliza-se praticamente só o microhematócrito, centrifugado a 10 a 12000 rpm por 3 min. Nestes métodos a colheita (garroteamento muito prolongado!), o uso de anticoagulantes inadequados (tanto na qualidade como na concentração relativa ao sangue que é crítica) e a deficiência na centrifugação constituem falhas que tornam o método impreciso. Se bem determinado, o hematócrito constitui método precioso, com um coeficiente de variação de cerca de 1%. Valores normais são de 40 a 52% para o homem e de 35 a 47% para a mulher. Ao nascimento pode atingir 60%, caindo para 32 a 40% na idade de 1 ano.

O hematócrito pode também ser determinado por métodos de condutância elétrica ou através da impedância, indiretamente nos contadores de fluxo e impedância, como o Modelo 1 S da Coulter. Nestes casos apresentam um valor de 3% abaixo dos valores encontrados pelos métodos mecânicos, que sempre deixam um resíduo de plasma entre os eritrócitos. A utilização destes métodos inteiramente automáticos exige, obviamente, um alto grau de sofisticação na manutenção e na execução, apenas possível em grandes centros.

Índices eritrocitários

Volume globular médio: é obtido dividindo-se o volume dos eritrócitos pelo seu número num dado volume de sangue. A fórmula usual para calculá-lo é a seguinte:

$$\text{VGM} = \frac{\text{V.G.} \times 10}{\text{Hm em milhões/micro 1}}$$

Sendo V.G. volume globular (hematócrito) e Hm: hemácia.

O volume globular médio do adulto oscila entre 76 a 96 micra cúbicas. Aos 3

meses seu valor encontra-se entre 83 e 110, caindo no fim do primeiro ano para 77 a 101.

A hemoglobina globular média — é o conteúdo de hemoglobina existente em cada glóbulo. É obtida dividindo a quantidade de hemoglobina pelo número de células em uma quantidade pré-determinada de sangue.

O valor normal da hemoglobina globular média oscila de 27 a 32 micro-micrograma. (Ou picograma = pg).

A concentração de hemoglobina globular média exprime a percentagem do eritrócito hemoglobinzado. O limite superior é de 36%, nível de saturação do glóbulo vermelho em hemoglobina. A forma para calculá-lo é dividir a hemoglobina pelo volume globular numa quantidade conhecida de sangue:

$$\text{CHGM} = \frac{\text{Hemoglobina em gr por 100 ml de sangue}}{\text{Volume globular \%}} \times 100$$

Os valores normais oscilam de 30 a 36%. É preciso lembrar que estas cifras não são válidas para as contagens efetuadas com contadores automáticos integrados, que determinam o hematócrito por métodos não mecânicos.

Diâmetro eritrocitário médio — pode ser determinado medindo o diâmetro de 100 eritrócitos com um micrômetro ocular ou por um método de difração. Pode-se construir por estes meios uma curva de distribuição, denominada curva de Price-Jones. Estes métodos tiveram um grande período de popularidade na década de 30 e caíram em desuso devido a serem muito laboriosos. O advento de modernos métodos eletrônicos permite estabelecer estes índices com um grau de precisão ao que parece muito aceitável e é possível que tais determinações retornem à prática hematológica. De qualquer maneira, a determinação subjetiva, efetuada pelo hematologista experimentado, examinando os esfregaços, constitui ainda o método mais seguro para a avaliação do diâmetro eritrocitário. O diâmetro médio determinado pelos métodos clássicos oscilava de 6,5 a 8 micra (média 7,2) para o adulto, com um diâmetro maior para

o recém-nato, em torno de 8 a 9 micra.

Contagem dos reticulócitos — é efetuada indiretamente com corantes ditos vitais, habitualmente em nosso meio, o azul brilhante cresil. A cifra normal é de 0,2 a 2,0% para os adultos e de 2 a 6% para os recém-nascidos a termo. Em números absolutos pode oscilar de 24×10^3 a $84 \times 10^3/\text{mm}^3$. A contagem reticulocitária reflete a atividade eritropoiética efetiva (ver capítulo sobre eritrocinese). Entretanto, não é um índice absolutamente fiel, pois, se em condições normais os reticulócitos permanecem 24 h em circulação, de seus 2 a 3 dias de maturação, em condições de demanda anormal passam à circulação mais precocemente, onde ficam como reticulócitos por um período mais prolongado. Isto falseia o número, que se torna mais elevado, não só pelo maior número de reticulócitos enviados à circulação, mas pela presença destes por um tempo mais prolongado. Vários índices foram propostos para corrigir esta falha do método.

Sedimentação eritrocitária — comumente denominada de hemossedimentação, é a medida da estabilidade da suspensão dos eritrócitos no sangue in vitro. Vários métodos foram propostos para sua realização, sendo praticamente empregado o de Westergreen, que utiliza uma pipeta de 30 mm de comprimento, com o diâmetro de 2,5 mm e o método utilizando o tubo para determinação de hematócrito de Wintrobe. O primeiro método é mais sensível. Os valores normais oscilam entre 5 a 7 mm para o homem e 7 a 12 mm para a mulher (Dacie e Lewis).

Os fatores envolvidos no método são extremamente complexos. O fenômeno fundamental é a formação de "rouleaux", isto é, o empilhamento eritrocitário, que segue uma progressão geométrica: forma-se um par de eritrócitos, este par empilha-se sobre outro par e assim progressivamente. O fenômeno depende do conteúdo de fibrinogênio e das variações quantitativas e qualitativas das globulinas. Além do que, apresenta uma

variação diretamente proporcional ao grau de anemia do paciente. Várias tabelas para corrigir este último fator foram apresentadas, mas têm sido pouco aceitas na prática clínica. Aumentos fisiológicos da hemossedimentação ocorrem na gestação e após exercícios físicos.

Viscosidade plasmática — as globulinas e o fibrinogênio são moléculas longas, não esféricas, que em solução apresentam-se mais viscosas que as moléculas esféricas da albumina. Assim, concentrações aumentadas de fibrinogênio ou de globulinas, especialmente da fração M, determinam modificações importantes na viscosidade do sangue, que vão se refletir no fenômeno da hemossedimentação. O método pode ser executado com os vários tipos de viscosímetros existentes no mercado ou pode ser facilmente improvisado em qualquer laboratório, utilizando uma pipeta adequada e procedendo a medidas do tempo de descarga de seu conteúdo sob a ação da gravidade, determinando o tempo normal com soros de indivíduos sadios. Trata-se de um método extremamente simples e útil para o estudo e acompanhamento das gamopatias.

Volume sanguíneo — todos os exames propostos até este item, referem-se a determinações relativas dos valores eritrocitários, com exceção, é óbvio, dos índices eritrocitários. Existe, entretanto, um certo número de doenças em que, além da variação numérica dos eritrócitos por micro/l, existe também uma variação absoluta do volume de sangue total, como por exemplo na policitemia vera, que se caracteriza por uma hematimetria elevada, com um volume total de eritrócitos circulante também elevado. Os métodos empregados para esta determinação são métodos de diluição, seja eritrocitária ou plasmática. Entre estes últimos, foi muito popular a coloração do plasma com o azul de Evans (Método de Gregersen); avaliando com um fotocolorímetro a diluição plasmática de uma quantidade previamente conhecida injetada do corante, determina-se o volume do plasma do paciente. O mesmo pode ser efetuado com rádio-iodo ligado à albumi-

na. Outros métodos referem-se à massa eritrocitária e baseiam-se em agentes marcadores dos eritrócitos. Modernamente são empregados isótopos, como o ^{51}Cr , o ^{32}P e o ^{55}Fe . O ^{51}Cr em forma de cromato é o mais habitualmente utilizado.

O método tem suas indicações mais importantes no diagnóstico e tratamento da policitemia, no preparo de pacientes de alto risco cirúrgico, e na elucidação de anemias obscuras em que haja suspeita de um componente pseudo-anêmico por hemodiluição.

Leucócitos

O número total de leucócitos no sangue circulante varia amplamente em condições normais. Isto em parte deve-se aos métodos de contagem utilizados, pois uma variação de $\pm 16\%$ é considerada aceitável para os métodos visuais. Com os métodos eletrônicos esta variação pode cair para $\pm 4\%$, o que constitui um apreciável progresso, desde que seja respeitada a metodologia própria do processamento eletrônico, como é óbvio. Além da variação numérica individual normal, os glóbulos brancos apresentam uma ampla flutuação fisiológica diurna. Os valores normais segundo Lewis, são: ao nascimento 10 a $25 \times 10^3/\text{mm}^3$; ao fim do primeiro ano: 6.0 a 18.0; crianças de 4 a 7 anos: 6.0 a 15.0; crianças de 8 a 12 anos: 4.5 a 13.0; adultos: 4.0 a 11.0. Estas cifras compreendem cerca de 90% das pessoas sadias; entretanto, as cifras acima e abaixo destes valores podem ser encontradas em indivíduos perfeitamente normais. Na realidade, há uma sobreposição dos valores normais e patológicos: cifras que são perfeitamente normais para uma pessoa podem ser patológicas para outra. Esta noção não deve ser esquecida para não se realizar explorações radiológicas e laboratoriais desnecessárias em indivíduos portadores de leucocitoses supostamente anormais, mas na realidade normais para os mesmos. Além do que, existem variações fisiológicas, como a leucocitose do exercício, flutuações próprias do ciclo menstrual e sobretudo a leucocitose da gestação, que com frequência atinge cifra de

15.000 células nos últimos dois meses.

Contagem diferencial — é habitualmente executada sobre um esfregaço sanguíneo, contando pelo menos 200 células nos 4 cantos do esfregaço, tendo o cuidado de fazer um movimento como em “franja grega”, dada a desigual distribuição dos leucócitos no esfregaço.

Os neutrófilos e os monócitos ocupam os bordos do esfregaço; os linfócitos situam-se no centro da lâmina. Por isso, mesmo em mãos experimentadas e procedendo com todos os cuidados técnicos, há um largo coeficiente de variação para a proporção das diferentes

células, e uma variação de $\pm 10\%$ é o melhor que se pode pretender do método. A porcentagem dos diferentes tipos celulares é a seguinte, em condições normais no adulto:

Neutrófilos	40 - 75%	2500 a 7500	por mm ³
Linfócitos	20 - 45%	1500 a 3500	" "
Monócitos	2 - 10%	200 a 800	" "
Eosinófilos	1 - 6%	40 a 440	" "
Basófilos	0 - 1%	0 a 100	" "

Variações fisiológicas também podem ocorrer na fórmula diferencial, assim como ocorre na sua contagem total. Na infância, há notável predomínio de linfócitos. (Fig. 1.6)

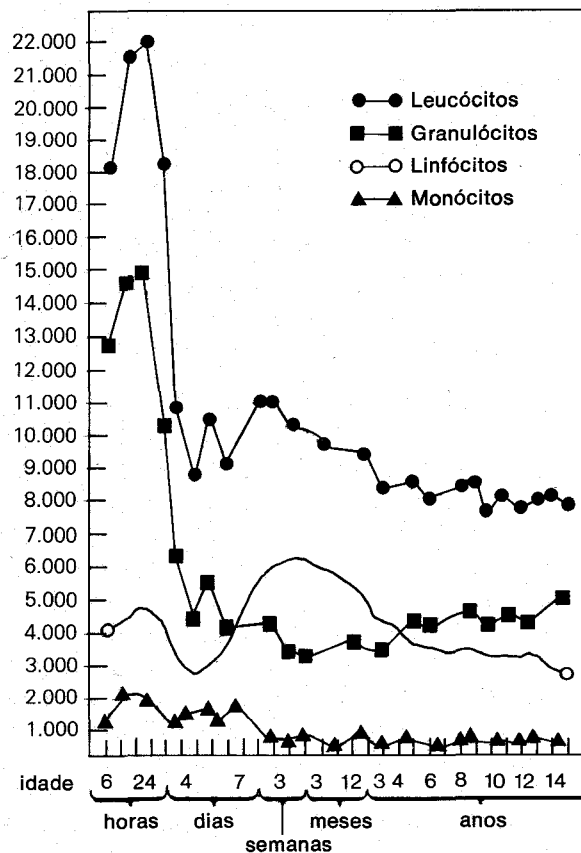


Figura 1.6 — Variações da contagem total e diferencial de leucócitos na infância e adolescência (Seg. Wintrobe Clinical Hematology, 6ª ed. p. 261, Henry Kimpton, London, 1967).

Plaquetas

Os métodos de contagem de plaquetas são muito numerosos, talvez devido ao fato de nenhum ser inteiramente satisfatório. Dos métodos usuais, parece ao autor o mais adequado a contagem em plasma obtido por sedimentação, diluído e colocado diretamente em câmara, observada em contraste de fases. Os métodos de contagem eletrônicos exigem um meio absolutamente livre de partículas, o que é uma condição fácil de ser especificada mas muito difícil de obter-se na prática. O problema da calibração do aparelho também é muito crítico, oferecendo dificuldades muito mais sérias que as referentes às contagens de glóbulos vermelhos. Por este motivo, uma contagem de plaquetas que aparentemente não corresponda ao quadro clínico deve ser repetida. E toda contagem de plaqueta deve ser conferida visualmente pelo exame do esfregaço sangüíneo.

O número de plaquetas varia amplamente com o método utilizado. Segundo Dacie e Lewis, oscila entre 150 a 400.000 p.mm³. Não há diferenças entre os sexos e não foi verificada a existência de variação diurna. Somente foi verificada a existência de uma pequena variação conforme o ciclo menstrual.

Geralmente considera-se uma cifra de plaquetas inferior a 100.000 p.mm³ como definidamente patológica.

Análise crítica dos métodos hematológicos de rotina

Na dependência da disponibilidade de métodos automatizados ou não, devem ser analisados os valores relativos dos diferentes métodos hematológicos. Os métodos fundamentais para a constatação de uma anemia são facilmente executados em um pequeno laboratório que disponha de um fotolorímetro corretamente calibrado e de uma centrífuga adequada. Já as contagens visuais de eritrócitos encerram um fator de erro bastante elevado para tornar os índices hematológicos bastante falhos. Por isto, pequenos desvios do volume globular médio ou da hemoglobina média não devem ser valorizados nestas circunstâncias. As

contagens de plaquetas devem ser reservadas para os casos em que há efetiva necessidade de investigação da hemostasia, bastando para a rotina clínica geral sua avaliação no esfregaço.

O advento de contagens eletrônicas trouxe a vantagem de uma melhor determinação dos índices citados e permitiu o uso corrente da contagem eritrocitária como um dos parâmetros para a avaliação da evolução de uma anemia. É importante, todavia, distinguir duas etapas no processo de automatização. Na primeira, utiliza-se apenas um contador de partículas e as dosagens da hemoglobina e a determinação do hematócrito são efetuadas por métodos usuais. Numa segunda etapa, com a utilização de aparelhos integrados, a determinação da hematimetria, hemoglobinometria e do hematócrito é efetuada pelo mesmo aparelho. Isto traz sérios problemas de controle de qualidade e nestes casos é praticamente essencial a integração com um centro de computação, para estabelecer médias diárias, que permanecem constantes dentro de um certo padrão para cada laboratório. Caso não sejam tomadas estas e outras precauções muito cuidadosamente os resultados podem fugir inteiramente do controle.

O segundo problema relacionado com estes métodos automatizados concerne à leitura do esfregaço. Por vezes este é encarado apenas como um processo tedioso. Este ponto de vista não é racional, pois a análise cuidadosa do esfregaço permite, por vezes, realizar ou pelo menos levantar a suspeita do diagnóstico hematológico, e sempre, na rotina geral, controlar o trabalho efetuado pelos mecanismos automatizados. Justamente, a verdadeira política a ser aplicada num laboratório de hematologia lidando com rotinas volumosas é a de poupar os técnicos das contagens visuais cansativas e utilizá-los, após o treinamento adequado, na leitura de esfregaços sangüíneos.

Exame do esfregaço sangüíneo

O esfregaço sangüíneo é como um método gráfico natural posto à disposi-

ção do hematologista. Representa para este o que o eletrocardiograma representa para o cardiologista. Toda a ênfase deve, pois, ser dada à sua correta interpretação. Também é fundamental que a leitura do esfregaço seja expressa numa terminologia precisa e clara, evitando qualquer tipo de expressão ambígua.

Uma pequena advertência deve ser dada quanto à feitura do esfregaço. A qualidade deste depende de alguns princípios técnicos muito simples e de uma certa habilidade. Ambos são com frequência negligenciados. Isto representa uma falha básica, pois sem um bom esfregaço é literalmente impossível efetuar um exame citomorfológico satisfatório.

Serão descritas em seguida as principais modificações celulares encontradas no exame do esfregaço sangüíneo (ver Plancha C). Descrições mais detalhadas serão efetuadas no decorrer da discussão de cada tipo de patologia particular.

Eritrócitos

Anisocitose — variação em tamanho. Habitualmente é notado um grau mínimo de anisocitose, pois as células mais jovens são maiores que as senescentes. Geralmente, em todo transtorno sangüíneo, há um certo grau de anisocitose, que indica apenas a existência de um transtorno da eritropoiese em termos muito gerais.

Macrocitose — presença de células maiores que as normais. Encontradas principalmente nas anemias megaloblásticas. Em grau moderado pode ser vista num grupo heterogêneo de condições. A macrocitose moderada das anemias hemolíticas deve-se à presença do número elevado de reticulócitos, maiores que os eritrócitos e que, por sua vez, confere ao esfregaço policromatofilia característica (ver abaixo).

Poiquilocitose — variação no contorno eritrocitário. Achado inespecífico que ocorre em qualquer transtorno mais importante da eritropoiese. Também pode ser provocado por lesões causadas aos eritrócitos circulantes, como em anemias induzidas por drogas ou na anemia he-

molítica micro-angiopática.

Hipocromia — eritrócitos corados debilmente. É o resultado da pobreza hemoglobínica do eritrócito. Quase sempre expressa uma deficiência em ferro ou distúrbios em sua utilização (anemias sideroblásticas) ou na síntese da hemoglobina (talassemias).

Policromatofilia — literalmente, presença de células de cores variadas; na realidade, presença de eritrócitos de coloração mais basófila, isto é, mais azulada, ao lado dos eritrócitos normalmente corados em laranja. Indica a presença de eritrócitos imaturos na circulação, que pode ser confirmada pela coloração dita supravital, que vai demonstrar que estas células são reticulócitos. É preciso distinguir o reticulócito normal, de cor policromática, do reticulócito intensamente basófilo. O achado destas células é denominado por Ferrata como "policromatofilia azurófila" e indica a existência de uma perturbação grave na eritropoiese.

Leptócitos — células extremamente finas, de tal maneira que nos esfregaços aparecem com um anel de centro descorado. São vistos principalmente em anemias hipocrômicas graves.

Células em alvo — células extremamente finas, mas cujo centro apresenta um círculo central corado, conferindo o aspecto de alvo ou de chapéu mexicano. Ocorrem em defeitos da hemoglobina, seja em sua síntese (talassemias) ou em sua constituição (hemoglobina C). Também são encontradas nas hepatopatias graves e nos estados asplênicos, por defeitos na membrana do eritrócito.

Esferócitos — células em esfera. Um número elevado é característico da esferocitose hereditária. Número também elevado pode ser encontrado em várias condições hemolíticas, especialmente imunológicas. Em pequeno número podem ser vistos até mesmo no sangue normal.

Elipiócitos — normalmente 10 a 15% das células normais são ligeiramente elípticas. Um número elevado ocorre na elipiocitose hereditária. Porém, células ovais que na realidade são poiquilócitos, são vistas em uma série de condições, como

na hematopoiese extramedular, nas anemias megaloblásticas e nas anemias por deficiência de ferro.

Estomatócitos — presença de uma fenda, ao invés de um círculo, no interior da hemácia: surge numa forma rara de anemia hemolítica congênita e como achado inespecífico infrequente em várias condições anêmicas.

Eritrócitos de contornos irregulares — eritrócitos em formas triangulares (*esquizócitos*), eritrócitos em forma de capacete, eritrócitos espiculados (equinócito de Bessis, "burr cell" dos autores americanos) ocorrem principalmente nas denominadas anemias microangiopáticas e na síndrome hemolítico-urêmico. As hemácias em capacete seriam também características da hemólise que acompanha a coagulação intravascular disseminada. É importante salientar, com Bessis, que facilmente eritrócitos normais assumem a forma de equinócitos. Portanto, a interpretação deste achado, quando apenas em algumas células isoladamente, deve ser muito prudente.

Acantócitos — são hemácias espiculadas, porém com um número muito menor de espículas, que se apresentam mais como projeções digitais. É característica de uma deficiência congênita de betalipoproteínas, mas também pode ser encontrada nas anemias dos cirróticos.

Inclusões eritrocitárias — podem ser observadas dentro dos eritrócitos ponteados basófilos, corpúsculos de Howell Jolly, anéis de Cabot, corpos de Pappenheimer. Os primeiros parecem se dever à persistência de ribosomas aglutinados; os corpúsculos de Howell Jolly são de origem nuclear; os anéis de Cabot têm sua origem contraditória e os corpos de Pappenheimer são siderosomas (ribosomas contendo ferro). Estes aspectos são vistos em uma série de condições, sendo a principal a ausência anatômica ou funcional do baço.

Formação de rouleaux — a formação de extensos "rouleaux" em esfregaços tecnicamente bem executados deve levantar a suspeita da existência de uma gamopatia. Esta suspeita torna-se ainda mais forte se o fundo da preparação apresen-

tar uma coloração ligeiramente rosada, o que indica a existência de uma cifra importante de proteína plasmática, que se corou simultaneamente.

Auto-aglutinação — excepcionalmente, em casos graves de anemias hemolíticas imunológicas, podem ser encontradas nos esfregaços hemácias auto-aglutinadas, sobretudo vistas quando há um título elevado de aglutininas de "frio" (IgM). **Leucócitos** — a patologia leucocitária, tanto qualitativa quanto quantitativa, será descrita simultaneamente com as afecções do sistema leucopoiético.

Plaquetas — a microscopia ótica oferece poucos dados com referência às plaquetas. Num esfregaço bem executado é possível avaliar de modo aproximado o número de plaquetas existentes, servindo para conferir a contagem efetuada. Deve-se também observar a capacidade das plaquetas de se auto-aglutinarem: a presença de plaquetas inteiramente livres é indicativa de uma perturbação da agregação plaquetária, como na doença de Glanzmann, por exemplo. Também deve ser observada a coloração das plaquetas, que devem exibir uma porção central mais corada, o cromômero. Plaquetas pálidas, quase invisíveis são observadas em condições trombocitopáticas familiares. Igualmente importante é o volume plaquetário: plaquetas volumosas surgem em estados de solicitação excessiva, como nas hemorragias e principalmente em condições mieloproliferativas, especialmente na metaplasia mielóide agnogênica e na trombocitemia hemorrágica. Nestas condições é frequente a observação de fragmentos ou mesmo de megacariócitos em circulação. Nos indivíduos esplenectomizados os aspectos patológicos plaquetários tornam-se ainda mais nítidos.

Referências

- BERNARD, J. LEVY, UP. CLAUVEL, JP, RAIN, JD e VARET, B: *Abrégé d'Hématologie*. 3 ed. Masson ed. Paris 1976.
- BESSIS, M: *Cellules du sang: normal e pathologique*. Masson ed. 1972.
- BRITTIN, GM, BRECHER, G. e JOHNSON, CA: *Evaluation of the Coulter Counter Model "S"*. Amer. Jour. Path. 52: 679, 1969.

- DACIE, JV e LEWIS, SM: Practical Hematology. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1975.
- EASTHAM, RD: Clinical Haematology, 4th ed., Wright-Bristol ed. Bristol, 1974.
- ELLMAN, L.: Bone marrow biopsy in the evaluation of lymphoma, carcinoma and granulomatous disorders. *Amer. J. Med.* 60: 1, 1976.
- GREGERSEN, MI e RAWSON, RA: Blood volume. *Physiological Review*, 39: 307, 1959.
- HARDISTY, RM e WEATHERALL, DJ: Blood and its Disorders. Blackwell Scientific Publications ed. Oxford, 1974.
- HARPER, T.A.: The peripheral blood film. Butterworths & Co. London, 1974.
- HARRIS, J.W.: The red cell. The Commonwealth Fund ed. Harvard university Press, Massachusetts, (Revised edition) 1970.
- HAYHOE, FGJ e FLEMANS, RJ: An atlas of Haematological Cytology. Wiley-Interscience, New York, 1970.
- HILLMAN, RS e FINCH, CA: Red Cell Manual. F.A. Davis ed. Philadelphia, 1974.
- JAMSHIDI, K. e SWAIN, W.R.: Bone marrow biopsy with unaltered architecture. A new biopsy device. *J. Lab. Clin. Med.* 77: 335, 1971.
- LEWIS, SM: The constituents of normal blood. In: Hardisty & Weatherall, op. cit. pg. 3.
- LINMAN, JW: Hematology: physiologic, pathophysiologic and clinical principles. Macmillan Publishing Co. ed., New York, 1975.
- MCDONALD, GA, DODDS, TC e CHRUICK-SHANK, B: Atlas of Haematology, 3rd ed. Livingstone, Edinburgh, 1970.
- NATHAN, DG e OSKI, FA: Hematology of infancy and childhood. WB Saunders ed. Philadelphia, 1974.
- RAPAPORT, SI: Introduction to hematology. Harper & Row ed. New York, 1971.
- RAW, I.: Anemia: From molecule to medicine. Little, Brown & Co. Boston, 1975.
- UNDRITZ, E.: Atlas of Haematology, "2nd ed. Sandoz Ltd. Basle, 1973.
- WILLIAMS, JW, BEUTLER, E, ERSLEV, AJ e RUNDLES, RW: Hematology. McGraw Hill Book Co. ed. New York, 1972.
- WINTROBE, M: Clinical Hematology. Lea & Febiger, ed. Philadelphia, 1974.

Plancha I

Biópsia da medula óssea

Exemplos de biópsias da medula óssea, obtidas com agulha de Jamshidi. Punção efetuada em crista ilíaca posterior. Material fixado em formol neutro-EDTA. Preparações efetuadas pelo Dr. Claudio Lemos.

Figura 1 — Doença de Waldenström — paciente de 79 anos, portador de macroglobulinemia com 6200 mg de IgM, anemia hemolítica imunológica, adenos e esplenomegalia. O fragmento de medula óssea obtido demonstra uma população celular normal, com as três séries representadas; aspecto característico de medula senil, com proporção de cerca de 50% de medula hematopoiética e 50% de gordura. No centro, no ponto indicado pela seta, formação homogênea, que o exame em maior aumento demonstra se tratar de infiltração linfomatoso. (Obj. 5 — oc. 10 — HE).

Figura 2 — Anemia aplástica de evolução fatal: ausência quase completa do parênquima mielóide; presença de elementos do mesênquima medular (fibrócitos, fibroblastos, células reticulares) e de largas malhas vazias, em cujo permeio en-

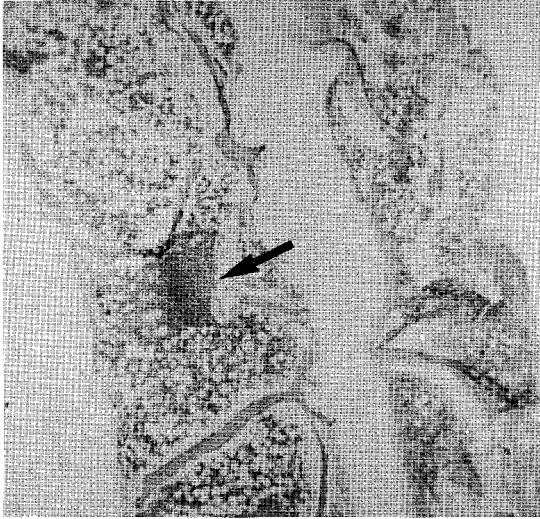
contrava-se material gorduroso, que foi removido ao ser fixado o preparado. (Obj. 20, ocular 10 — col. HE).

Figura 3 — Metaplasia mielóide agnôgena — o fragmento de medula demonstra um grau apreciável de mielofibrose, com esvaziamento dos componentes hematopoiéticos. (Obj. 5 — oc. 10 — col. HE).

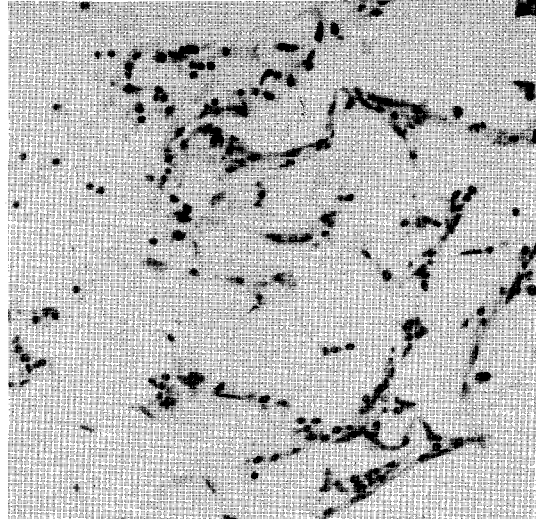
Figura 4 — O mesmo preparado da figura 3 em maior aumento. Observa-se nitidamente a fibrose e a neoformação óssea. (Obj. 10 — oc. 10 — col. HE).

Figura 5 — Policitemia vera — medula com extrema hiperplasia hematopoiética, com escassas áreas claras, ocupada por gordura (comparar com a figura 1). (Obj. 5 oc. 10 — col. HE).

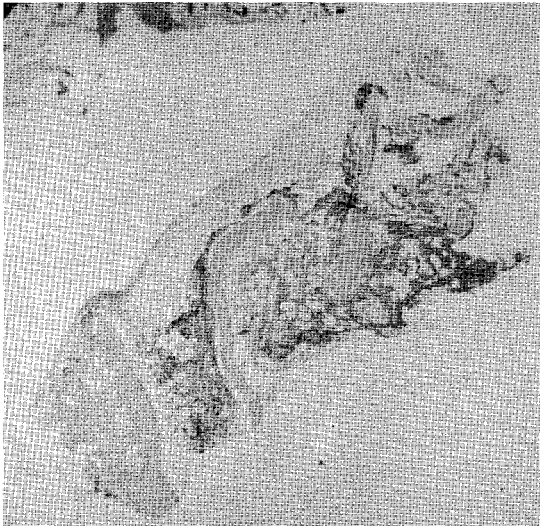
Figura 6 — O mesmo preparado da figura 5 em maior aumento: vê-se que a hiperplasia é constituída sobretudo por eritroblastos e que o material contém numerosos megacariócitos. (Obj. 20 — oc. 10 — col. HE).



1



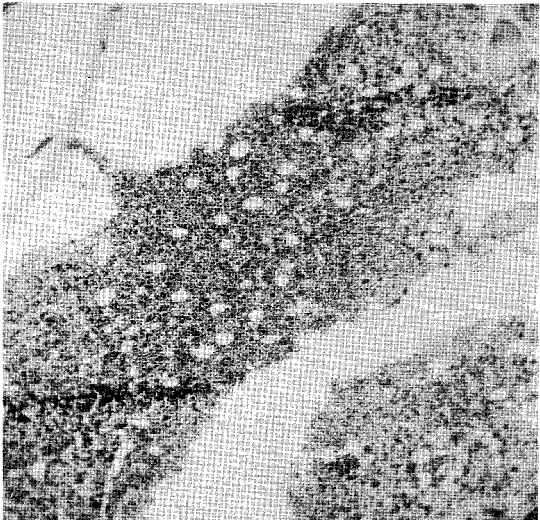
2



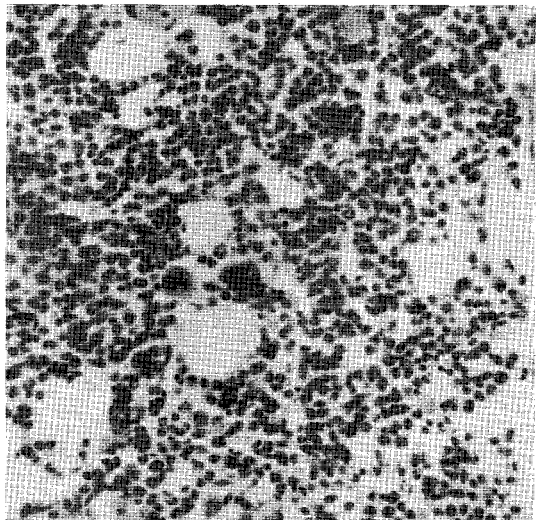
3



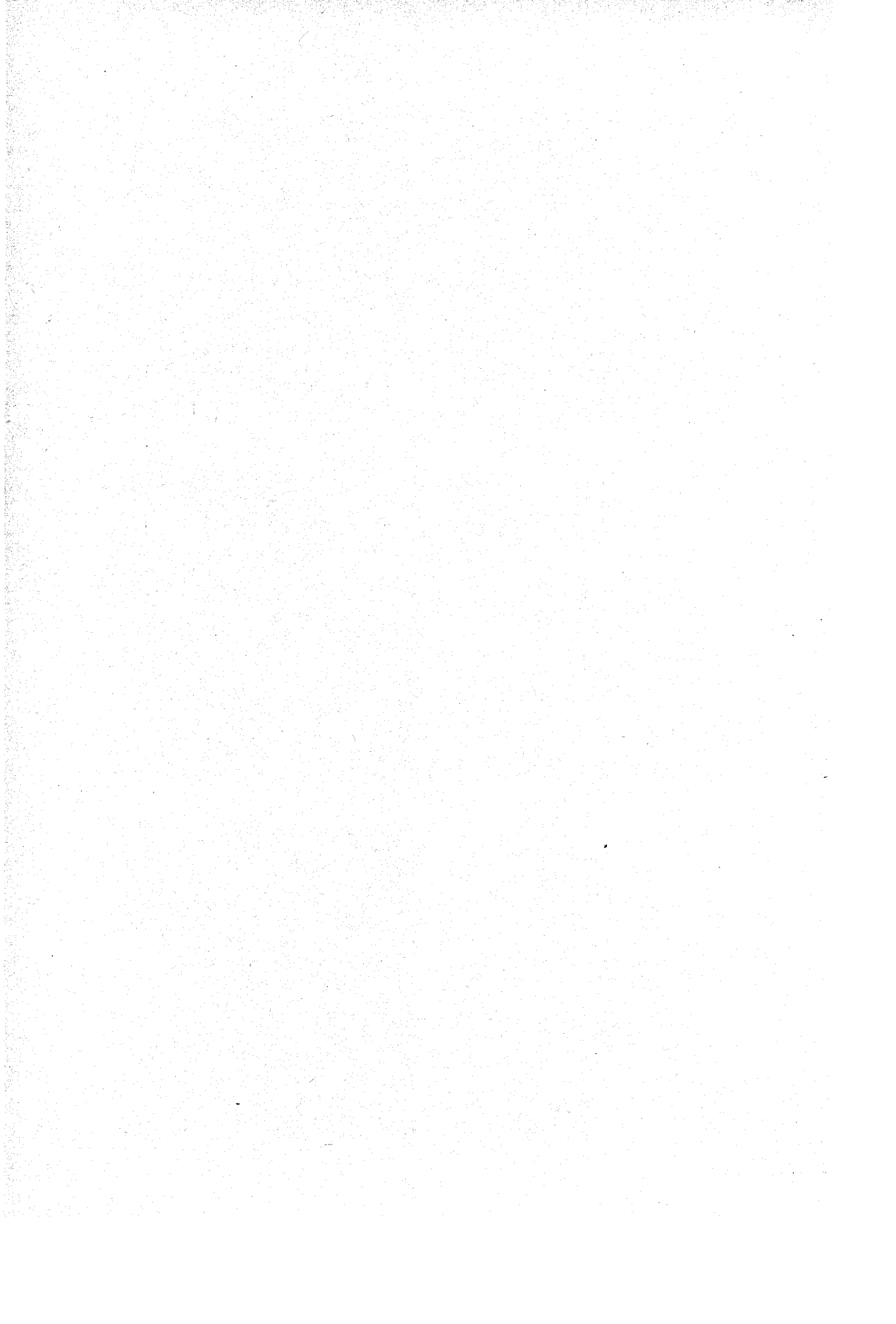
4



5



6



Capítulo II

A eritropoiese e seu controle fisiológico

Neste capítulo serão abordados, inicialmente, os problemas gerais concernentes à mielopoiese em geral e à eritropoiese em especial, e numa segunda parte será estudado o mecanismo de regulação da eritropoiese. Na primeira parte será abordado fundamentalmente o problema das células primitivas, cuja presença em um compartimento próprio tem implicações da maior importância, tanto no que concerne à fisiologia da medula óssea, quanto à sua patologia. A existência deste compartimento é tão essencial para explicar os problemas concernentes à reparação da medula em casos de aplasia, como para a compreensão das proliferações celulares anormais, especialmente as leucêmicas.

A mielopoiese e a eritropoiese

Neste item será abordado o problema da formação do sangue pela medula óssea de um modo geral, mas atendo-se em particular ao caso da eritropoiese, por tratar-se do modelo mais bem conhecido. Nos capítulos próprios serão desenvolvidos aspectos pertinentes à granulocitopoiese e à trombocitopoiese. (Fig. 2.1)

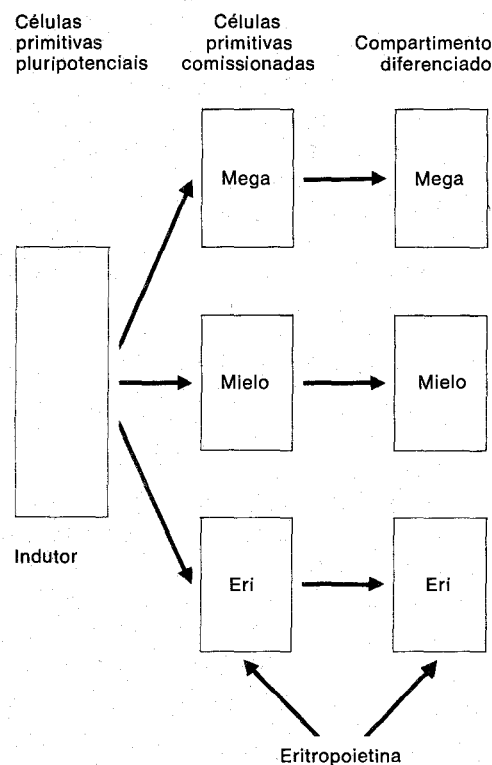


Figura 2.1 — Modelo esquemático da hematopoiese segundo Stohman. Mega = megacariócito; Mielo = mielocítico; Eri = eritropoiese. Reproduzido de Stohman, 1970.

A estrutura básica do sistema eritropoiético é constituída por quatro compartimentos fundamentais: o de células pluripotentes, o de células indiferenciadas comissionadas, o de precursores eritróides diferenciados e o dos eritrócitos em circulação. O primeiro compartimento é comum à toda hematopoiese e, como o segundo, não tem uma caracterização morfológica própria. Os primeiros hematologistas, como Ferrata, supunham em bases puramente especulativas que o primeiro compartimento fosse constituído por células de natureza reticular, os hemohistioblastos. Desde os trabalhos de Maximow, porém, os pesquisadores mais modernos como Yoffey, por exemplo, são propensos a acreditar que estas células tenham uma morfologia linfóide. Para Elves seriam mesmo os pequenos linfócitos da medula óssea. Tudo isto, entretanto, ainda é controverso.

Da mesma forma, não é possível identificar morfológicamente o segundo compartimento da mielopoiese, constituído por células comissionadas, isto é, células que receberam uma função específica no sentido de se diferenciar numa linhagem sangüínea pré-determinada. Entretanto, se as bases morfológicas são muito controvertidas, há uma série de experimentos e de achados em patologia humana que provam de maneira irrefutável a existência destes dois compartimentos, como será discutido em seguida.

O compartimento das células primitivas

— a primeira evidência funcional de sua existência foi a demonstração que o compartimento constituído por células eritropoiéticas, morfológicamente identificáveis como tais, não é capaz de auto-sustentar-se e necessita ser mantido permanentemente por um compartimento precursor. A comprovação básica em patologia humana da existência deste compartimento foi obtida quando Nowell descobriu o cromossoma Ph¹ na leucemia mielóide crônica. Esta doença, que é por vezes considerada como uma afecção que envolve primariamente os neutrófilos, apresenta alterações plaquetárias, eosinofílicas e basofílicas associadas. Não é,

pois, uma doença de uma só linhagem celular. Isso foi possível comprovar graças à demonstração da existência do defeito no cromossoma 22 (denominado Philadelphia Ph¹) tanto nos precursores neutrófilos, como nos eritrócitos e megacariocíticos. Ora, desde que o defeito não é encontrado nos linfócitos, na pele ou nas células da mucosa bucal, a única explicação razoável para a presença desta alteração cromossomal nos neutrófilos, eosinófilos, eritrócitos e megacariócitos é sua origem clonal, ou seja, houve mutação de uma célula isolada, a qual repopulou toda a medula óssea com células marcadas pela alteração cromossomal.

Também em outra doença humana, a hemoglobinúria paroxística noturna, há evidências que sugerem que os neutrófilos, plaquetas e eritrócitos provêm de um precursor único. Na hemoglobinúria paroxística noturna há um defeito na membrana do eritrócito. Foi possível demonstrar que este defeito também é encontrado nos neutrófilos e nas plaquetas, mas não em outras células do organismo. Então, nesta doença, como na leucemia mielóide crônica, a única explicação lógica para estes achados é que o defeito começou numa única célula, com características pluripotenciais para os três sistemas hematológicos. E também que esta célula competiu vitoriosamente com as células normais da medula e repopulou a medula óssea com células anormais.

Outras evidências da existência destas células pluripotentes foram obtidas experimentalmente, tanto utilizando o transplante de células como o método da cultura de tecidos. O estudo do transplante foi efetuado principalmente em camundongos, porque estes roedores oferecem a facilidade de possuírem um órgão hematopoiético anatomicamente bem definido e com possibilidade de expansão. Este órgão é o baço, que nestas espécies é normalmente hematopoiético, ao contrário do que sucede na espécie humana. Vários modelos de experimentação foram efetuados nestes animais, como a simples irradiação com doses sub-

letais e análise da recuperação. Mas o experimento crucial foi efetuado por McCulloch e Till. Estes pesquisadores canadenses injetaram na veia de camundongos que foram irradiados com doses letais de Raios-X uma infusão de células isólogas de medula óssea. Os animais testemunhos demonstraram que a dose de radiação utilizada destruía toda a hematopoiese, reduzindo as estruturas hematopoiéticas ao estroma e tornando-as vazias hematologicamente. Nos camundongos que receberam a infusão surgem, dez dias após, colônias celulares macroscopicamente visíveis no baço. O estudo destas colônias demonstrou a presença de uma só linhagem para cada uma delas, sendo que 60% eram eritróides, 20% neutrófilas e 15% megacariocíticas. McCULLOCH e TILL denominaram os elementos que deram origem a estas colônias como "unidades formadoras de colônias" ("CFU = colony — forming unit"). Esta expressão foi utilizada por ser apenas descritiva e não envolver qualquer compromisso morfológico. Ao que tudo indicava, colônias de linhagens diferentes tinham-se originado de uma só célula, primitiva e pluripotente, referida em seus trabalhos simplesmente como "unidades". Para comprovar que realmente as colônias provinham de uma só célula, as experiências foram repetidas com marcadores cromossômiais. Para isto, camundongos irradiados com doses letais receberam infusões de células de doador cujas características cromossômicas foram alteradas por doses menores de radiações. Foi então possível comprovar que todas as células eritróides, granulocíticas e megacariocíticas apresentavam o defeito cromossômial, que só poderia provir de uma célula mãe, única. Estes fatos comprovam, de uma maneira experimental inequívoca, a existência de uma célula precursora pluripotente na hematopoiese.

Os trabalhos em cultura de tecido permitiram demonstrar que estas células pluripotentes imaturas são encontradas em dois níveis, um indiferenciado e um comissionado. Células cultivadas com o auxílio de certos fatores denominados agentes estimulantes da formação de co-

lônias, obtidos de células nutridoras, dão origem a duas estirpes celulares, uma formando grandes colônias, outra formando colônias pequenas. As colônias menores são constituídas por células que dão origem a uma linhagem células especializadas; são por isto denominadas "c", isto é, comissionadas. As colônias maiores são constituídas por células indiferenciadas, denominadas "s" (de "stem") em sua maioria em repouso (G_0). Mas estas células têm uma característica fundamental: são capazes, quando em mitose, de gerar duas células diferentes: uma é idêntica à célula mãe; a outra é uma célula comissionada. Com isto, fica assegurada a sua permanência (auto-perpetuação) e é fornecida uma célula ao compartimento subsequente, com capacidade proliferativa. As células pluripotentes também são denominadas pelos pesquisadores da cinética medular como células alfa, que são, pois, as células capazes de se auto-substituir e gerar células mais diferenciadas. Estas células deste primeiro escalão de diferenciação são denominadas n . São as células incumbidas de proliferar num sentido pré-determinado, como já foi dito.

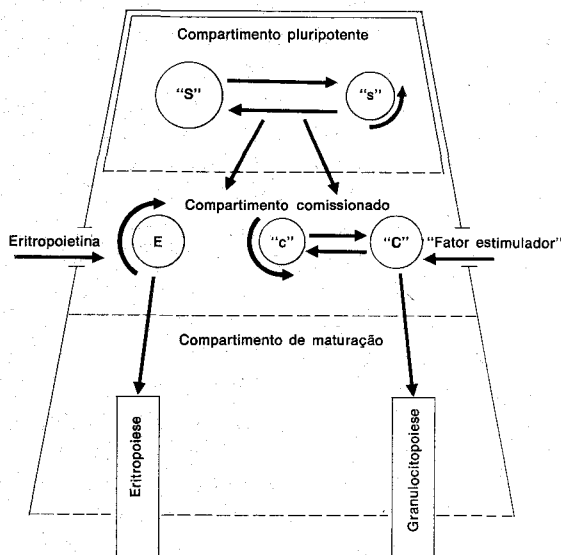
Diferença fundamental entre estes dois sistemas celulares reside no modo pelo qual são comandados. No caso das células comissionadas este comando é efetuado por um mecanismo hormonal, perfeitamente demonstrado no caso da eritropoiese, a eritropoietina, e antevisto no caso da granulocitopoiese (o CSA — "colony stimulating agent") e da trombocitopoiese. Já o compartimento das células indiferenciadas pluripotentes não reconhece nenhum mecanismo regulador externo. Stohlman admite que este sistema seja regulado por mecanismo de inibição, mais do que de estimulação, possivelmente derivado de relações célula-a-célula: talvez necessidades do compartimento comissionado desreprimissem o compartimento pluripotente, que assim forneceria um maior número de células para o segundo compartimento. Isto explicaria o motivo porque o maior número de células do compartimento pluripotente encontra-se em repouso (G_0): sua principal função seria, por na-

tureza, de reserva.

Estas considerações levaram McCulloch e Till ao seu modelo em três estágios de hematopoiese (figura 2.2).

Figura 2.2 — Modelo da mielopoiese segundo McCulloch e Till.

No gráfico estão representados os 3 compartimentos: o superior (menor) representa compartimento das células tronco, pluripotentes; o segundo (tamanho intermediário) representa o compartimento das células comissionadas; o terceiro, aberto em sua parte inferior, para significar que está em contato com o sangue periférico, representa o compartimento de maturação, no qual as células recebem sua especialização funcional. Os compartimentos estão separados por linhas interrompidas, para demonstrar que não são estanques. No compartimento superior, as células são representadas em dois estados fisiológicos: "S" = grupo mais numeroso de células que se encontram em repouso; "s" = grupo menos numeroso de células que estão em atividade mitótica. Estes dois grupos são reversíveis. As margens deste compartimento são sólidas, indicando que o mesmo é isolado e não sofre influência dos mecanismos reguladores do organismo. No segundo compartimento encontram-se as células comissionadas "C". Estas também têm uma população em repouso "C" e ativa "c". A linhagem eritropoiética tem uma célula precursora própria



designada como "E". Este compartimento é aberto lateralmente no gráfico, para indicar que sofre a influência da eritropoietina e de um "fator estimulador" ainda hipotético no que concerne às outras séries mielopoiéticas, mas que necessariamente existe.

Este modelo simplificado é hoje universalmente aceito e explica a maioria das ocorrências clínicas. Um aspecto muito importante, neste modelo é a condição especialíssima em que se encontra o compartimento de células pluripotenciais, constituído por células em repouso e independente de estímulos orgânicos. Isto faz deste compartimento um reduto de reserva medular muito bem defendido, que permite repovoar a medula em casos de agressões muito severas. Mas também explica a impossibilidade da recuperação medular quando a agressão atinge o nível do compartimento de reserva das células pluripotentes, como pode ser observado nos animais irradiados acima de uma certa dose, que é por isto denominada L 100, isto é, 100% letal.

Compartimento das células comissionadas — entre o compartimento das células pluripotentes indiferenciadas e o da série eritropoiética (proeritroblastos, eritroblastos, etc.) situa-se o compartimento, morfológicamente não reconhecível, das células proliferantes comissionadas. No caso específico da eritropoiese, este compartimento é sensível

à eritropoietina. Nos outros setores é provável que exista um mecanismo semelhante, como será discutido. As células deste compartimento encontram-se habitualmente em ciclo mitótico, mas com um tempo de geração variável. Ao que tudo indica este compartimento é auto-sustentável em condições normais. Mas, em casos de demandas excessivas ou após agressões (como as causadas pela irradiação ou por agentes citotóxicos), há necessidade do envio de novas células pelo compartimento das células pluripotentes, para fazer face à contingência. Deve existir um mecanismo para informar à célula pluripotente qual a deficiência específica do organismo: eritropoiética, granulocitopoiética ou trombocitopoiética (Stohlman). Mas sua existência e funcionamento ainda são objetos apenas de especulação.

Compartimento diferenciado — este pode ser dividido em duas sub-unidades: um compartimento proliferante e um de reserva. A maturação celular ocorre enquanto a célula encontra-se em ambos compartimentos.

Citocinética

Após esta análise dos diferentes compartimentos da medula óssea é necessário discutir os princípios básicos da cinética destas células, ou seja, o comportamento destas células em relação à sua proliferação e maturação, assim como a dimensão dos diferentes compartimentos celulares e o tempo em que a célula transita por eles. As células da medula óssea caracterizam-se, do ponto de vista cinético, por pertencerem ao tipo celular de proliferação constante. Isto assegura a substituição permanente dos elementos do sangue periférico que vão sendo destruídos de maneira fisiológica, ao término de sua vida útil. As atividades metabólicas destas células proliferantes são devotadas basicamente a esta replicação, ao contrário das células não proliferantes, como as do sistema nervoso, em que a atividade metabólica destina-se precipuamente às suas funções especializadas.

Citocinética da medula óssea — o estudo da cinética da medula óssea é dividido em três grandes áreas: a eritrocinese, a granulocitocinese e a trombocitocinese.

Todas estas células têm como característica comum o fato de pertencerem ao tipo de células de proliferação constante. Em condições normais, esta proliferação apresenta um ritmo estável, que permite uma substituição adequada dos elementos que vão sendo destruídos no sangue periférico por células neoformadas. A regulação deste sistema é efetuada por um mecanismo do tipo realimentação negativa (feedback), ou seja, a produção aumenta ou diminui de acordo com o aumento ou a diminuição de células presentes no sangue periférico. Como será discutido no próximo tópico, este mecanismo é efetuado através de um agente hormonal. Em certas condições fisiológicas e nas condições patológicas este equilíbrio é quebrado, e a proliferação pode passar a um equilíbrio dito instável.

Neste ponto, é da maior conveniência definir claramente o significado dos termos empregados para a análise da fisiologia medular. O termo *proliferação*

refere-se exclusivamente ao processo de divisão celular. O termo *diferenciação* refere-se ao processo especial em que uma célula, ao dividir-se, dá origem a uma prole que dela difere. *Maturação* refere-se ao processo da especialização celular, com acumulação de produtos especiais, como, por exemplo, a hemoglobina na célula eritrocitária e as imunoglobulinas no plasmócito. Frequentemente, a maturação acompanha-se de um refinamento da estrutura, como por exemplo a perda do núcleo no eritrócito ou a segmentação nuclear no neutrófilo. O processo pode não se acompanhar de divisão nuclear, e pelo contrário, tornar a célula incapaz de divisão ulterior.

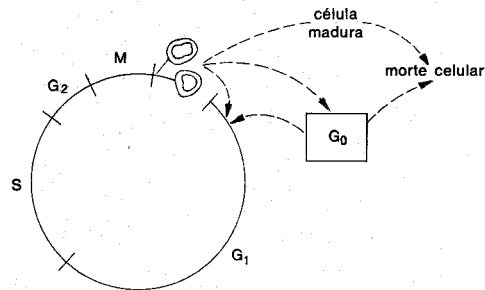


Figura 2.3 — o ciclo mitótico é representado à esquerda por um círculo. As alternativas para as células filhas são localizadas à direita, representadas pelas possibilidades da célula amadurecer normalmente, entrar em repouso (G_0) ou ocorrer morte celular. A célula em repouso pode retornar ao ciclo mitótico celular, como está representado por uma flecha.

Ciclo celular (Figura 2.3). O estudo das células em cultura demonstrou que o ciclo vivo de uma célula apresenta 4 fases distintas: a fase *M*, período da mitose com duração de trinta a sessenta minutos; a fase G_1 , pós-mitótica ou período pré-sintético, com duração de cerca de 10 horas; a fase *S*, de síntese do ADN, que necessita cerca de 9 horas e finalmente a fase G_2 , pós-sintética ou pré-mitótica, com duração de cerca de 4 horas. O tempo de geração ou *tempo do ciclo* (T_c) de uma célula típica da medula óssea em fase de proliferação é de aproximadamente 24 horas. Uma célula em repouso ou não proliferante é denominada como em G_0 . Estes conhecimentos são indispensáveis para a compreen-

são dos métodos citocinéticos e para o uso racional da quimioterapia nas condições citoproliferativas.

Métodos de estudos citocinéticos — as técnicas citocinéticas podem ser divididas, como de resto todas as outras técnicas hematológicas, em 2 grupos principais: as técnicas acessíveis à investigação clínica habitual e as técnicas de pesquisas somente realizáveis com equipamentos especiais e pessoal adequadamente treinado. Para investigação clínica de um paciente na rotina hematológica cotidiana, os primeiros métodos são suficientes. Entretanto, para a compreensão da fisiopatologia hematopoiética, os segundos métodos são indispensáveis. E mesmo em alguns casos clínicos selecionados, serão também necessários para o esclarecimento de uma condição hematológica mais obscura. Serão revistas, inicialmente, as técnicas de emprego usual.

Exame da medula óssea — já foi abordado no capítulo precedente. No que concerne ao problema da cinética celular, o exame da medula óssea pode fornecer dados muito importantes. O primeiro refere-se ao grau de riqueza celular, que pode melhor ser avaliado pela biópsia do que pela simples aspiração. A existência de grande celularidade indica uma atividade medular normal ou aumentada. Mas não traduz que esta atividade seja ou não eficiente. A existência de um desvio para a esquerda, com predomínio de elementos imaturos, é outro dado importante: indica que existe um predomínio de células em fase divisional sobre células que tornaram-se incapazes de divisão.

Outra técnica para avaliar a atividade da medula óssea é a realização dos chamados índices mitóticos: um índice mitótico elevado indicaria uma proliferação aumentada. Todavia, como a duração da mitose pode ser anormalmente prolongada (como em certos estados patológicos como as anemias megaloblásticas), sua significação apresenta um valor muito relativo. Normalmente, o índice mitótico medular é de 1 a 2%.

Existem outras técnicas adequadas para avaliação da atividade medular de execução muito especializada e de aplicação in vivo trabalhosa, como a incorporação da timidina tritiada ($^3\text{H-TdR}$).

Fisiologia da eritropoiese

O eritron — o termo eritron é empregado para designar a população combinada dos eritrócitos e de seus precursores, no sangue, na medula óssea e em sítios intravasculares. O termo enfatiza a unidade funcional dos eritrócitos e de seus precursores, embora os mesmos encontrem-se dispersos no organismo, sob o ponto de vista anatômico.

Processo de maturação eritrocitária — continuamente o compartimento de células tronco da medula óssea dá origem a precursores da eritropoiese. Estes sofrem 4 divisões em cerca de 4 dias, durante os quais a maturação nuclear e citoplasmática é processada. Cada divisão dá lugar a uma célula de menor dimensão, o que se deve principalmente à perda de volume do núcleo. Estas divisões são denominadas "maturacionais".

O citoplasma do pró-eritroblasto é muito rico em poliribosomas e apresenta uma síntese protéica muito ativa. Contém aparelho de Golgi e mitocôndrias, corando-se pelos métodos panóticos de modo intensamente basófilo, como já foi dito. Com a maturação, o conteúdo hemoglobínico do citoplasma aumenta, processando-se uma queda do conteúdo de ribosomas e do respectivo ácido ribonucléico. A coloração panótica evolve do azul intenso para a coloração lavanda do eritroblasto policromático e finalmente atinge a cor laranja do eritroblasto ortocromático, plenamente hemoglobinizado. A coloração com ferrociâneto, de Perls, demonstra grânulos de ferro nos eritroblastos menos maduros, que vão desaparecendo à medida que se processa a síntese da hemoglobina, com o seu gradual aproveitamento. Estes agregados de ferro, são denominados, em microscopia eletrônica, de siderosomas. No que concerne ao núcleo, pode-se apreciar nos eritroblastos imaturos a presen-

ça de uma rede cromatínica muito delicada, com nucléolo, caracterizando o proeritroblasto. À medida que a maturação prossegue a cromatina nuclear torna-se compacta, num processo que se denomina de picnose. Esta é mais acentuada após a quarta divisão, ficando a cromatina nuclear como que comprimida. Nesta ocasião há ejeção do núcleo da célula, pelo processo conhecido como cariorexis. A célula é então denominada reticulócito. Como contém ainda resíduos de poliribosomas e de monoribosomas, ainda é capaz de sintetizar a globina, assim como, pela presença residual de mitocôndrias, sintetiza o heme. Na coloração pelos métodos panóticos o reticulócito apresenta-se mais volumoso que os demais eritrócitos e de coloração mais basófila. O seu aumento numérico nos esfregaços confere a estes o aspecto denominado policromatofilia. Quando corados por métodos supravitais, como o que utiliza o azul brilhante cresil, o reticulócito revela em seu interior uma rede, resultante de artefatos provenientes da desnaturação das organelas citoplasmáticas. Do aspecto reticular desta rede deriva o nome desta célula (ver capítulo I). Os reticulócitos têm uma vida média de 24 a 48 horas, após o que tornam-se eritrócitos adultos. Neste prazo há desaparecimento das mitocôndrias e dos ribosomas, motivo pelo qual o eritrócito maturo perde a capacidade de sintetizar proteínas e de consumir oxigênio, tornando-se uma célula anucleada, anaeróbia, altamente especializada. A maioria dos eritrócitos chegam à circulação no estágio de reticulócitos. Sua liberação da medula não é perfeitamente conhecida, parecendo prender-se a um processo de maior plasticidade que surge com a maturação e que permite a passagem destas células flexíveis através de efrações nas paredes dos sinusóides medulares. O número de reticulócitos no sangue é um excelente índice clínico de atividade eritropoiética: cerca de 1% da massa eritrocitária é enviada diariamente à circulação pela medula óssea em condições normais.

Nem todas as células provenientes das divisões eritropoiéticas são viáveis:

cerca de 10% não sobrevivem, num processo que os autores franceses denominam de "aborto" intramedular. Esta porcentagem de células perdidas no processo da eritropoiese é denominada "eritropoiese ineficaz". A atividade total da medula óssea eritropoiética denomina-se "eritropoiese global", e a subtração desta da eritropoiese ineficaz constitui a chamada "eritropoiese eficaz", ou seja, a eritropoiese cujo produto final atinge de fato a circulação, constituída por hemácias bem formadas. Em várias condições patológicas, como a talassemia e a anemia perniciosa, a maior parte da atividade medular é perdida, sendo pois "ineficaz".

Controle da eritropoiese — o ritmo da eritropoiese é regulado pelo transporte de oxigênio aos tecidos, o qual depende tanto da concentração de oxihemoglobina como do débito cardíaco. Quando o transporte do oxigênio diminui, automaticamente a eritropoiese é ativada. A existência deste mecanismo de controle foi postulada por Paul Bert, em 1878, quando verificou que a sobrevivência dos indivíduos naturais dos Andes dependia de sua capacidade de produzir uma maior quantidade de eritrócitos. Trabalhos posteriores de Barcroft demonstraram que a diminuição do pO₂ tecidual estimula a eritropoiese. Como a anemia diminui o pO₂ tecidual, esta descoberta permitiu interpretar de maneira correta o mecanismo do aumento compensatório da eritropoiese nas anemias e como se processa o balanço homeostático entre a produção e a destruição eritrocitária.

A hipótese da existência de um agente humoral, cujo teor dependesse do nível do pO₂ tecidual, foi antevista por Carnot e DeFlandre no início deste século. Em 1953, Erslev conseguiu demonstrar experimentalmente sua existência. Este fator tem sido denominado desde então como "fator estimulador da eritropoiese" ou "*eritropoietina*". Os estudos iniciais apontavam o rim como a fonte exclusiva de sua produção. Entretanto, a demonstração de sua existência em indivíduos anéfricos, fato este confirma-

do em experimentação animal, revelou a presença de uma produção também extra-renal do fator ou fatores em causa. Outro fato muito curioso foi a demonstração da inexistência de eritropoietina nos extratos renais. Estas contradições teriam sido explicadas por Gordon e colaboradores, em 1971: o rim na realidade não seria o produtor da eritropoietina,

mas sim de um enzima que vai ativar uma eritropoietina inativa existente no plasma. Este fator foi denominado "fator eritropoiético renal" ou "eritrogenina". Atuará ativando uma pró-eritropoietina de origem hepática (?), o "eritropoietinogênio", existente no plasma. O mecanismo proposto por Gordon encontra-se no esquema da Figura 2.4.

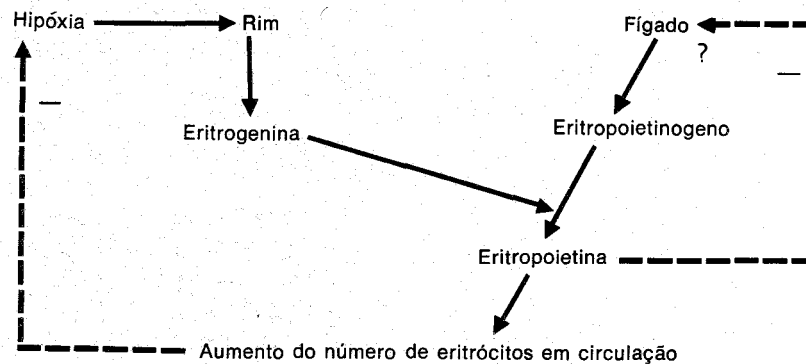


Figura 2.4 — Esquema da biogênese da eritropoietina (Gordon e Zanjani, op. Cit.) 1970. As setas contínuas representam estímulo; as setas em linhas cortadas representam repressão.

A eritropoietina age sobre a célula mais imatura, porém já comissionada, da linhagem eritropoiética. As suposições iniciais de que a eritropoietina agisse diretamente sobre as células tronco não foram confirmadas. Sob a ação da eritropoietina, a célula comissionada diferencia-se no pró-eritroblasto. O mecanismo exato de sua ação é desconhecido. O sistema eritropoietina-eritrogenina não é um sistema de alarme, destinado a intervir somente quando surgisse a anemia: trata-se de fato de um sistema normal de regulagem constante da eritropoiese, em condições de normalidade fisiológica.

O primeiro fenômeno desencadeado pela hipóxia, com a ativação do sistema

eritropoietina-eritrogenina (e possivelmente de outros mecanismos ainda desconhecidos), é o envio ao sangue dos reticulócitos medulares, que são reconhecidos no exame do esfregaço sangüíneo como células volumosas e policromáticas (Finch). Ao exame por coloração supravital estas células exibem um retículo muito mais abundante que os reticulócitos habitualmente vistos no sangue periférico de um indivíduo normal. Tratam-se de reticulócitos mais jovens, havendo um desvio reticulocitário para a esquerda. O conhecimento deste fato é muito importante, pois estes reticulócitos liberados precocemente persistem por mais tempo na circulação antes de se tornarem eritrócitos maduros, o que

contribui para o aumento do número de reticulócitos em circulação, independente de sua maior produção exclusivamente (ver capítulo precedente). Por isto, a contagem de reticulócitos constitui um índice excelente da atividade eritropoiética eficaz, mas não representa uma quantificação fiel da mesma. A menos que utilizem-se índices para corrigir o problema ocasionado pela maior permanência destes reticulócitos em circulação. Mesmo assim, estes índices podem ser questionados quanto à sua validade absoluta.

A persistência do aumento dos níveis de eritropoietina determina hiperplasia eritropoiética da medula óssea, que pode vir a compensar um estado anêmico, mesmo que suas causas persistam, como, por exemplo, a perda crônica de sangue ou um estado de hiper-hemólise permanente. A medula óssea tem capacidade para hiperplasiar-se até cerca de 10 vezes em relação à sua atividade normal, em condições fisiológicas. Nestas condições há um aumento constante e absoluto do número de reticulócitos circulantes e podem surgir em circulação alguns eritroblastos. Entretanto, na maioria dos casos, uma demanda permanente e exagerada de eritrócitos não é convenientemente compensada pela medula óssea e surge então anemia. A persistência do estímulo eritropoiético resultante da hipóxia aumenta também em sentido centrífugo a medula eritropoiética, isto é, faz com que a medula gorda e inerte dos membros retorne à atividade hematopoiética. Nos indivíduos muito jovens, nos quais esta medula dos membros ainda é hematopoiética, o estímulo leva ao aparecimento de hematopoiese extramedular hepato-esplênica.

Eritrocinese — o estudo de uma anemia envolve a apreciação da cinética eritrocitária, como ficou sumariamente descrito nos parágrafos anteriores. Vários métodos podem ser empregados para esta investigação, denominada eritrocinese. O primeiro dado a ser avaliado concerne à eritropoiese eficaz. Esta pode ser apreciada, como já foi dito, pela contagem de reticulócitos, que constitui, talvez, co-

mo método isolado, o item mais importante na análise de uma anemia. Em segundo lugar, é importante estabelecer a relação leuco-eritroblástica, efetuando a contagem dos elementos leucopoiéticos e eritropoiéticos nos esfregaços dos preparados de medula óssea. Normalmente, cerca de 30% dos elementos figurados nucleados dos esfregaços medulares são constituídos por células eritropoiéticas, o que perfaz uma relação normal leuco-eritropoiética de cerca de 3:1. Finalmente, o paciente pode ter o seu metabolismo férrico avaliado, tanto por métodos citoquímicos, como utilizando o radioferro. Estes aspectos serão abordados conjuntamente no capítulo sobre rádio-isótopos.

Referências bibliográficas

- Boggs, D.R. e Chervenick, P.A.: Hematopoietic Stem cells. In Greenwalt & Jamieson, op. cit. pg. 240.
- Elves, M.W.: The Lymphocytes, J.B. Lippincott Ed., Philadelphia, 1966.
- Erslev, A.J.: Feedback circuits in the control of stem cell differentiation. *Amer. J. Path.* 65: 629, 1971.
- Ferrata, A.: *Le emopatie*, Societa Editrice Libreria, Milano, 1933.
- Gordon, A.S. e Zanjani, D. Ed.: Hormones and erythropoiesis, In Greenwalt & Jamieson, op. cit. pg. 34.
- Greenwalt, T.J. e Jamieson, G.A.: Formation and destruction of Blood Cells. J.B. Lippincott Ed. Philadelphia, 1970.
- Haemopoietic Stem Cells. Ciba Foundation Symposium 13 (new series). Associated Scientific Pub. ed. Amsterdam, 1973.
- McCulloch E.A. e Till, J.E.: Regulatory mechanisms acting on hemopoietic stem cells. *Amer. J. Path.* 65: 601, 1971.
- Nowell, P.C. e Wilson, D.B.: Lymphocytes and hemic stem cells. *Amer. J. Path.* 65: 641, 1971.
- Santos, G.W.: Application of marrow grafts in human disease. *Amer. J. Path.* 65: 641, 1971.
- Stohlman Jr., F.: Regulation of red cell production. In Greenwalt & Jamieson, op. cit. pg. 65.
- Wolstenholme, G.E.W. e O'Connor, M.: Ciba Foundation Symposium on Haemopoiesis, J. & A. Churchill ed. London, 1960.
- Yoffey, J.M.: Stem cell role of the lymphocyte-transitional cell (LT) compartment. In Haemopoietic Stem Cells Ciba Foundation Symposium, op. cit. pg. 5.

Capítulo III

Fisiologia do eritrócito A hemoglobina As porfírias eritropoiéticas

Como foi dito no início deste compêndio, todo o sistema eritropoiético destina-se a criar um veículo altamente especializado para o transporte e a proteção da hemoglobina. Ou seja, prover um pigmento respiratório capaz de receber, transportar e liberar oxigênio ao nível dos tecidos, encerrado dentro de uma estrutura, a hemácia, que tem a capacidade de protegê-lo, mantendo-o sempre em condições funcionais ótimas. Portanto, o glóbulo vermelho tem uma única e exclusiva função: manter o estado funcional da hemoglobina, pigmento respiratório criado especialmente para o transporte de oxigênio e de uma pequena fração de gás carbônico.

A deficiência numérica de glóbulos vermelhos vai determinar uma deficiência de oxigênio ao nível dos tecidos, embora vários mecanismos compensadores (cárdio-circulatório, 2-3DGP) procurem amenizar as consequências desta deficiência, como será discutido no estudo da hemoglobina. A superfície dos glóbulos vermelhos dos mamíferos superiores, em sua imensa maioria constituída por discos bicôncavos anucleados, perfaz milha-

res de metros quadrados, permitindo uma difusão rápida do oxigênio, um dos fatores primordiais para o metabolismo extremamente ativo destes seres. Além da forma extremamente adequada, a plasticidade do glóbulo sangüíneo normal favorece de modo extraordinário sua passagem rápida pela microcirculação: toda modificação de forma ou de plasticidade do eritrócito determina uma dificuldade circulatória e contribui para a destruição precoce das hemácias.

Metabolismo do eritrócito

Para realizar suas funções e manter sua existência normal, o eritrócito deve constantemente combater dois perigos principais: 1) a oxidação de seus constituintes, especialmente o ferro e a globina, o que consegue por meio de uma série de dispositivos redutores; 2) o risco da hiperhidratação. Este é combatido com um mecanismo próprio, a "bomba de sódio", que permite ao glóbulo lançar ao exterior o íon Na^+ . A energia necessária a estas funções provém inteiramente da degradação da glicose.

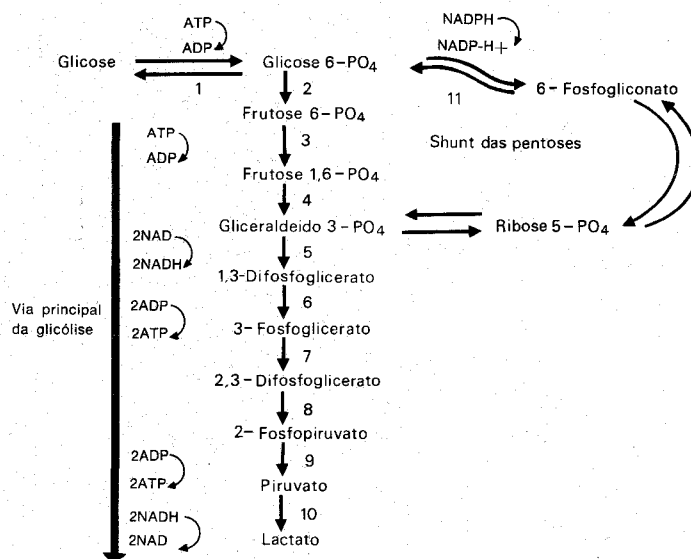


Figura 3.1 — Vias de metabolização da glicose no eritrócito e alguns dos enzimas envolvidos nestas reações. Os enzimas estão assinalados pelos seguintes números: 1 — hexoquinase; 2 — fosfo-glicose-isomerase; 3 — fosfo-frutoquinase; 4 — aldolase; 5 — fosfoglicero-aldeído des-hidrogenase; 6 — quinase ácida fosfoglicérica; 7 — fosfo-glicero-mutase; 8 — enolase; 9 — piruvato-quinase; 10 — des-hidrogenase láctica; 11 — glicose 6-fosfato-des-hidrogenase.

Glicólise intra-eritrocitária — a glicose, transformada pela hexoquinase em glicose-6-fosfato, é catabolizada por duas vias: a via principal, de Embden-Meyerhof, anaeróbia, via pela qual é metabolizada cerca de 90% da glicose pelos eritrócitos e uma acessória, responsável pela metabolização nos restantes 10%, o “shunt” das pentoses (figura 3-1). A via principal permite a degradação da glicose (C 6), em duas trioses fosfatos (C 3). Segue-se uma segunda série de reações produtoras de energia, que termina com a formação de ácido pirúvico, eliminado sob a forma de ácido láctico. O eritrócito não dispõe do ciclo de Krebs para prosseguir a catabolização da glicose. A segunda parte do ciclo permite o ganho de duas moléculas de ATP a partir do ADP e de duas moléculas de NADH. Ao longo desta cadeia intervêm uma bateria de enzimas que podem estar ausentes em uma série de condições patológicas, determinando anemias hemolíticas por deficiências enzimáticas eritrocitárias, que serão descritas nos capítulos correspondentes. O “shunt” monofosfato-hexose, também denominado da fosfatopentose, é um

“Bypass” aeróbio na via de Embden-Meyerhof. Este desvio é importante porque a glicose, por esta via, gera fosfato nicotinamida-adenina-dinucleotídeo reduzido (NADPH), que é indispensável para a sobrevivência do glóbulo sangüíneo.

ATP — mantém em funcionamento a “bomba de sódio”: ao nível da membrana celular existe um enzima, a ATPase que realiza a importante função de liberar a energia contida no ATP, a qual é utilizada para a eliminação do sódio. A energia do ATP também é aproveitada para a manutenção dos lipídeos da membrana eritrocitária. O déficit em ATP traduz-se por defeito da membrana globular e hiperhidratação com formação de esferócitos e destruição precoce do eritrócito.

NADH — O NADH (reduzido) é o coenzima da principal metahemoglobina-reductase que assegura a redução da metahemoglobina (que é o pigmento que teve seu ferro transformado em férrico e assim inutilizado para as funções respiratórias) novamente para hemoglobina. **NADPH** — o fosfato nicotinamida-adenosina-dinucleotídeo reduzido, obtido como

já foi dito pelo "shunt" das fosfato-pentoses, tem funções complexas na manutenção da normalidade do eritrócito:

- 1) é o coenzima de uma redutase acesória da meta-hemoglobina;
- 2) é o coenzima da glutathion-redutase que assegura a regeneração do glutathion reduzido, doador de grupamentos SH, que protege a globina e outras proteínas estruturais da oxidação.

Verifica-se, pois, que a vida do glóbulo vermelho depende essencialmente da regeneração destes compostos redutores ou energéticos e, portanto, de um funcionamento adequado do seu mecanismo glicolítico. Este, por sua vez, necessita da presença de enzimas adequados. Como o glóbulo vermelho não mais dispõe do núcleo é incapaz de sintetizar novas proteínas. Assim, ao esgotar-se o estoque de enzimas que recebeu ao sair da medula, instala-se o seu envelhecimento e finalmente a sua morte.

A hemoglobina

Segundo Lehman, a hemoglobina foi considerada pelo fisiologista america-

no Henderson como a segunda entre as mais interessantes substâncias existentes, somente precedida pela clorofila. Na realidade, a hemoglobina não é uma substância, mas um grupo de globinas relacionadas entre si, as quais estão ligadas a um mesmo grupo prostético, o heme, responsável pela função respiratória destas substâncias. (Figura 3.1A).

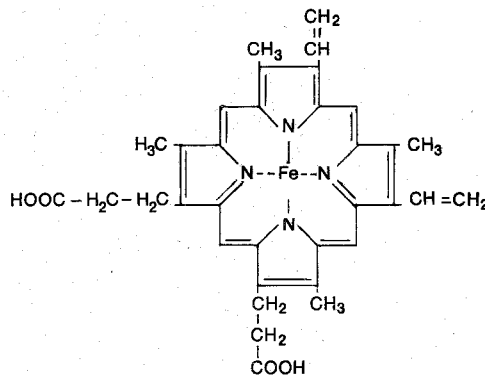


Figura 3.1A — Constituição química do heme.

O HEME — o heme é o resultado da combinação de um átomo de ferro com uma molécula de porfirina. Esta última é o resultado, por sua vez, da conjugação de quatro unidades pirrólicas (Figura 3.2).

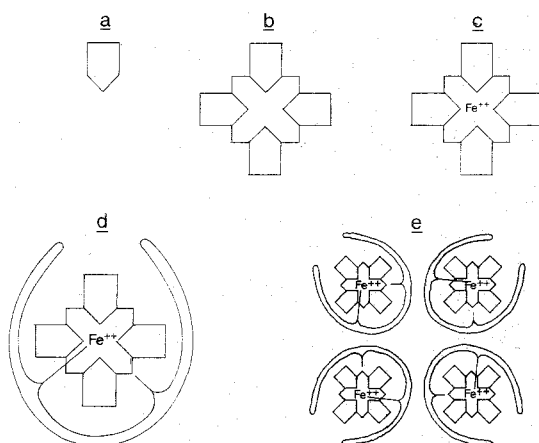


Figura 3.2 — Etapas no desenvolvimento da hemoglobina: a) Unidade pirrólica. b) Anel porfirínico. c) Heme. d) hemoglobina (complexo isolado, como por exemplo a mioglobina). e) Quatro unidades de hemoglobina, formando a molécula complexa da hemoglobina. (Seg. Lehman, op. cit., 1975).

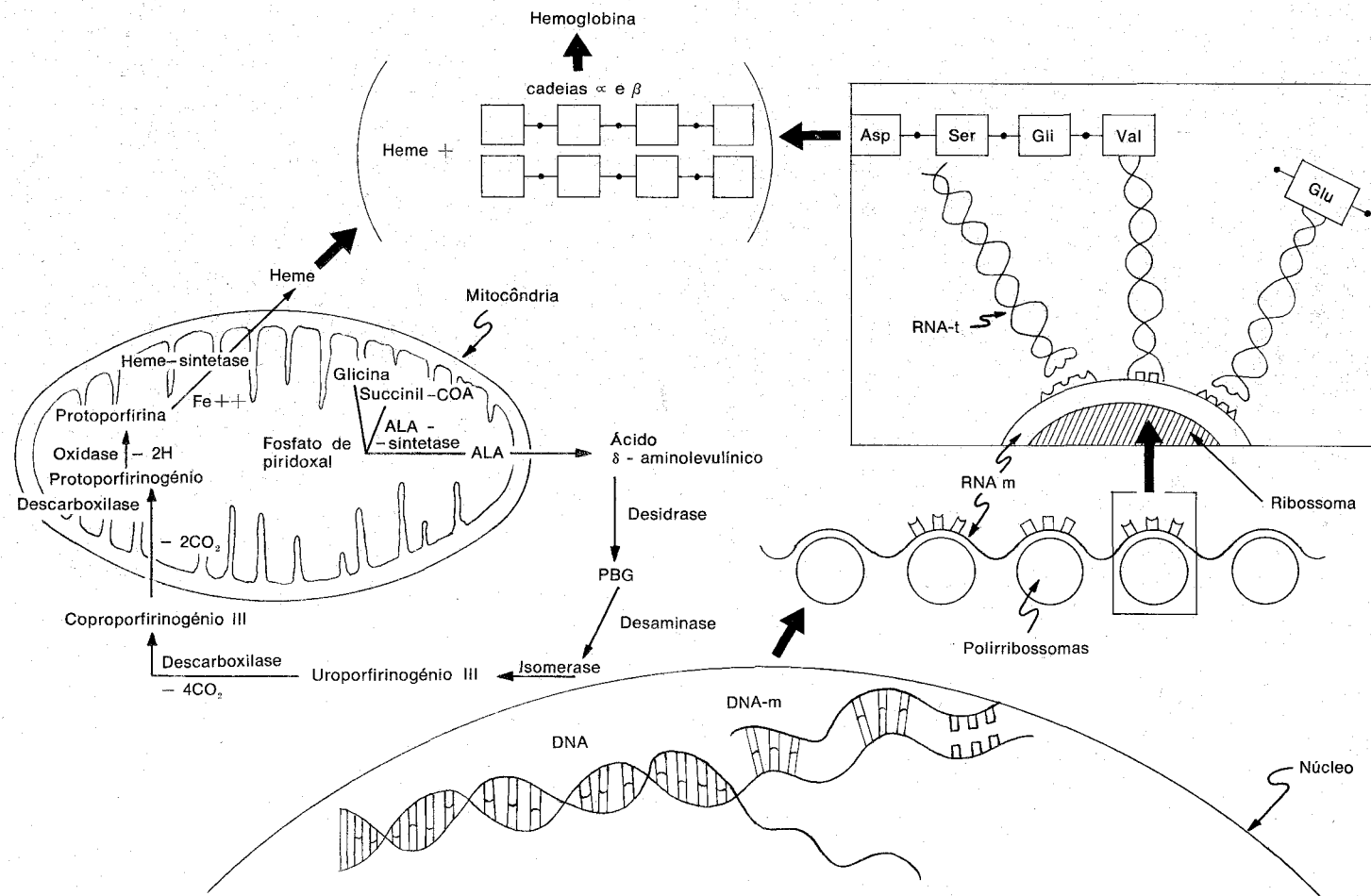
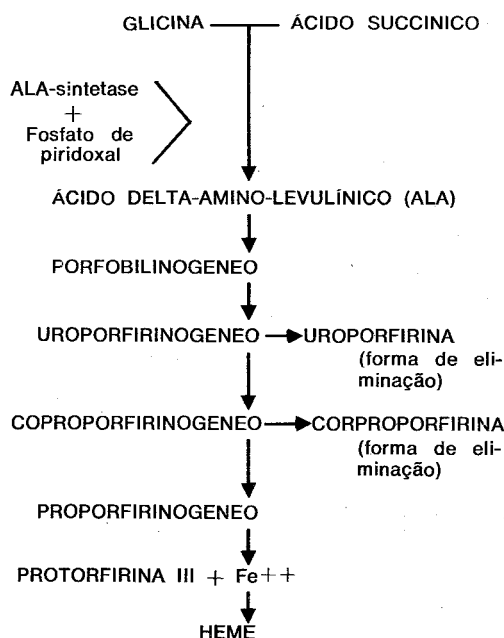


Figura 3.3 — Representação esquemática da síntese do heme e da globina no interior dos precursores eritropoéticos. (Seg. Moore e Brown, op. cit.).

A síntese das porfirinas é iniciada nas mitocôndrias do eritroblasto, com a formação do ácido delta-amino-levulínico (ALA) e prossegue no citoplasma com a conjugação de duas moléculas de ALA, formando o porfobilinogênio (PBG). Quatro moléculas de PBG são convertidas em uroporfirinogênio e coeporfirinogênio. Estes produtos retornam às mitocôndrias e processa-se então a formação da protoporfirina e a incorporação do ferro para a formação do heme (Figura 3.3). Na etapa inicial da formação do ácido delta-amino-levulínico é essencial a catálise pela ALA-sintetase, cujo fator é o fosfato de piridoxal. Em resumo:



GLOBINAS — as cadeias polipeptídicas são produzidas em poliribosomas citoplasmáticos específicos nos eritroblastos, conforme o esquema geral de síntese das proteínas. No homem, como nos demais mamíferos, as globinas são denominadas, conforme o número e a sequência de seus peptídeos, em globinas *alfa*, *beta*, *gama* e *delta*. O peso das moléculas de globinas situa-se em torno de 67000 e suas cadeias formam um elipsóide com a dimensão de 64 x 55 x 50 Å. Na fase inicial da síntese hemoglobínica pelo embrião é encontrada uma globina especial, denominada *épsilon*. A cadeia alfa compreende 141 amino-ácidos e a cadeia beta 146. O

heme é ligado a uma histidina dita proximal e fica em contraposição a uma outra molécula de histidina, denominada distal. Esta configuração espacial do heme é crítica: qualquer modificação em sua estrutura determina um desequilíbrio funcional que é responsável pelo aparecimento das denominadas *hemoglobinas instáveis*. (Figura 3.4) Esta disposição estrutural constitui a denominada “bolsa da hemoglobina”, que é fixada por duas cadeias de ácido propiônico.

A hemoglobina é constituída por um arranjo de quatro cadeias (Figura 3.5), ao contrário do pigmento muscular, por exemplo, que só encerra duas cadeias globínicas. Das quatro cadeias da hemoglobina normal, a cadeia *alfa* representa obrigatoriamente a metade. As outras duas podem ser *beta*, *delta* ou *gama*. No adulto há predomínio absoluto da hemoglobina com duas cadeias alfa e duas cadeias beta, dita $\alpha^2\beta^2$ e denominada *hemoglobina A*. Também existe uma pequena porcentagem de hemoglobina $\alpha^2\delta^2$, denominada *hemoglobina A₂*. No feto encontra-se uma hemoglobina com dissociação gasosa adequada às trocas próprias à vida intra-uterina, a hemoglobina $\alpha^2\gamma^2$ denominada *hemoglobina F*, ou hemoglobina fetal. Persiste em cifras decrescentes após o nascimento e é apenas encontrada como traços no adolescente e na vida adulta. Caracteriza-se, como foi descrita por Korber há mais de um século, por ser resistente à desnaturação com a adição de álcalis, teste que é utilizado correntemente até hoje. Assim, as hemoglobinas são constituídas pelos seguintes tetrâmeros:

Hemoglobina A = alfa 2 beta 2
Hemoglobina A₂ = alfa 2 delta 2
Hemoglobina F = alfa 2 gama 2

A proporção entre estas diferentes hemoglobinas varia conforme os períodos etários. Estas variações estão representadas no gráfico da Figura 3.6, tomada de Lehman. Estas estruturas quaternárias assumem uma configuração espacial de um tetra-hedro, no qual as cadeias ocupam os cantos, sendo mantidas em união por pontes fracas. Esta disposição espacial está representada na Figura 3.6A.

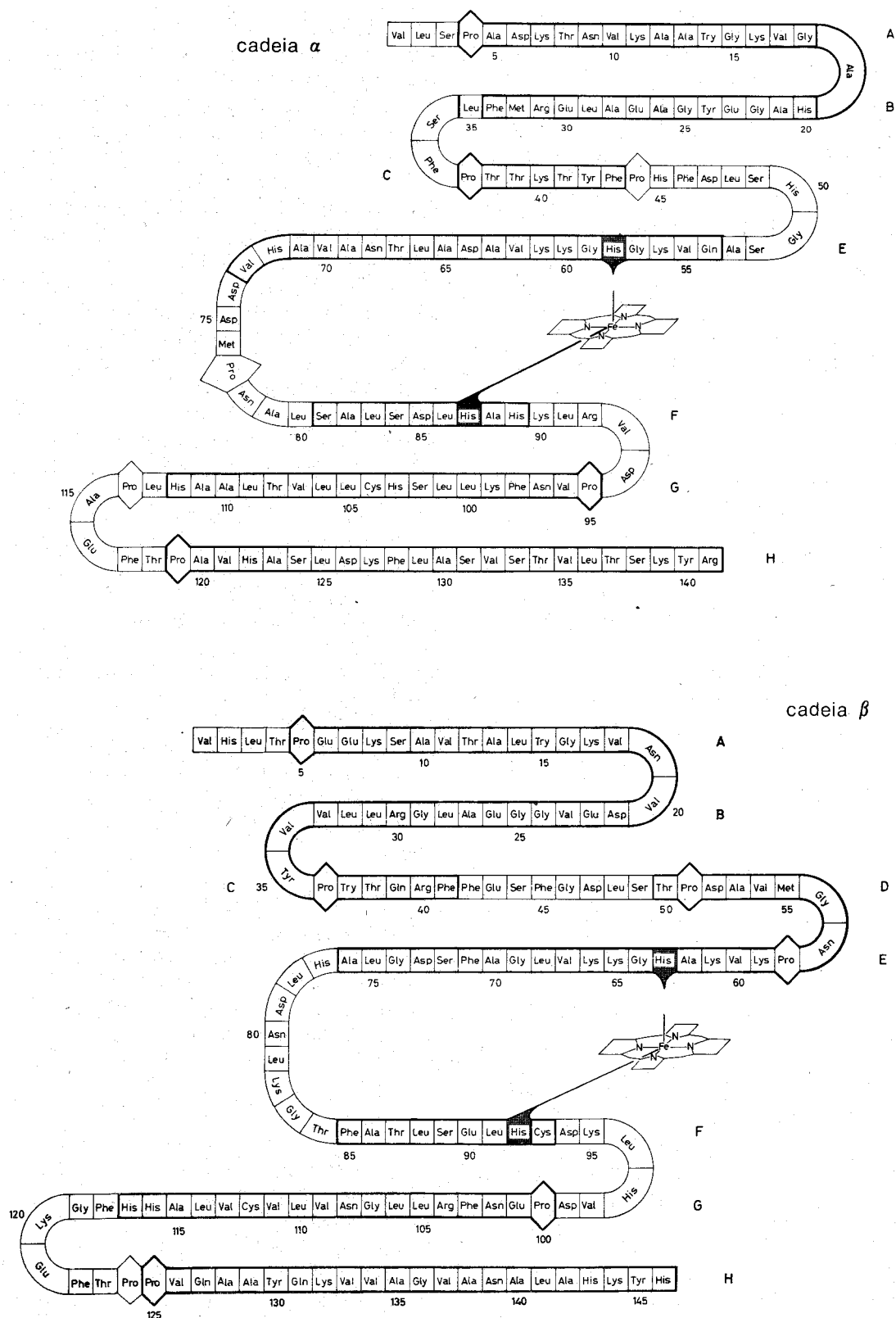


Figura 3.4 — Sequência de aminoácidos das cadeias. A cadeia α contém 141 aminoácidos, com porções helicoidais críticas, representadas na figura. O heme encontra-se ligado à histidina distal e polarizado pela histidina proximal. A cadeia β contém 146 aminoácidos e apresenta uma disposição espacial semelhante. Segundo Lehmann e Huntsman: Man's Hemoglobin. North Holland ed. Amsterdam, 1974.

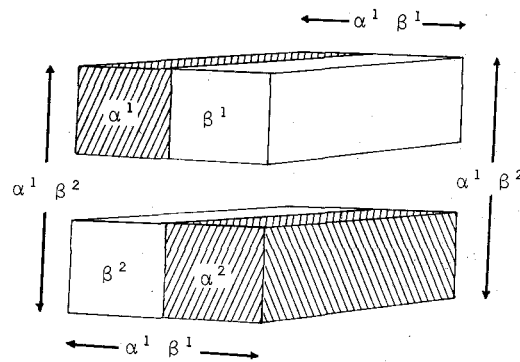


Figura 3.5 — O tetrâmero da hemoglobina, composto de dois dímeros, sendo o superior denominado $\alpha^1 \beta^1$ e o inferior $\alpha^2 \beta^2$. As cadeias alfa e beta de cada dímero são idênticas. (Gravura de Lehmann, *Man's Hemoglobin*, North-Holland, Amsterdam, 1974, pg. 70).

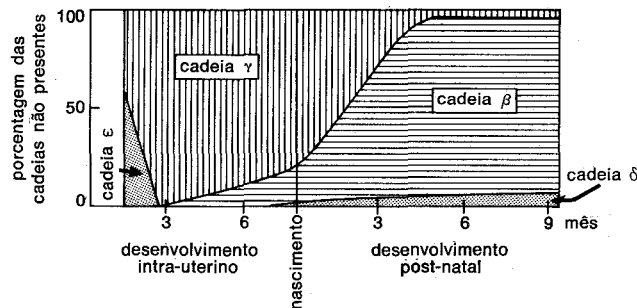


Figura 3.6 — A mudança observada na produção das várias cadeias de globinas "não-alfa" durante a fase embrionária e fetal, e após o nascimento (seg. Lehmann, op. cit.).

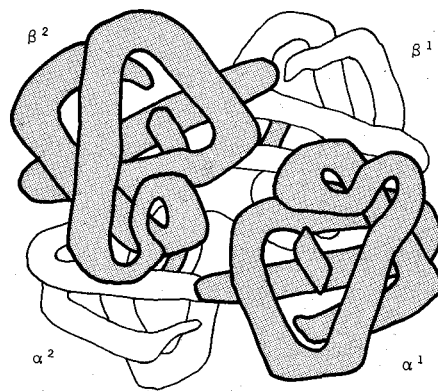


Figura 3.6A — Posição espacial das quatro cadeias da hemoglobina A. (Reproduzido de Raw, I: *Anemia: From molecule to Medicine*. Little Brown & Co. Boston, 1975).

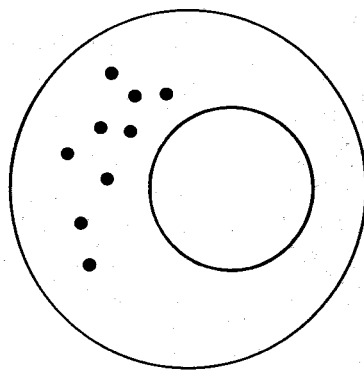
A persistência de hemoglobina fetal da vida pos-embrionária em níveis apreciáveis indica incapacidade genética de síntese de hemoglobina A. Estas condições são denominadas genericamente como talassemias e se caracterizam por uma deficiência genética, determinada pela incapacidade total ou parcial dos genes responsáveis pela síntese protéica das cadeias alfa ou beta. Como a cadeia alfa é indispensável para a síntese das três hemoglobinas normais, A, A₂ e F, a incapacidade total de sintetizá-la gera uma condição incompatível com a vida (ver o Capítulo IX). Já a incapacidade de síntese em grau maior ou menor das cadeias beta gera as denominadas talassemias betas, de expressão clínica variável conforme a gravidade da deficiência de produção das cadeias beta.

A síntese das globinas é finamente sincronizada com a das porfirinas. Assim, quando há dificuldade na síntese das globinas, como no exemplo citado das talassemias, a síntese das protoporfirinas é reduzida de modo correspondente. Do mesmo modo, quando há deficiência de síntese de porfirinas, não há excesso de produção de globinas. Entretanto, o mes-

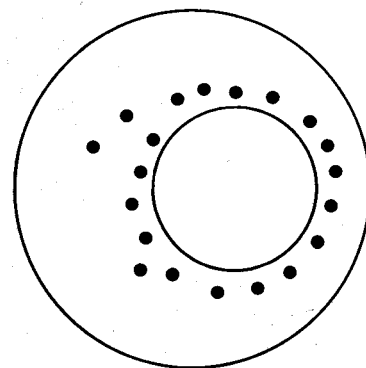
mo não é verificado no que concerne ao ferro. Este é fornecido ao eritroblasto possivelmente pela siderofilina plasmática e pelos macrófagos da medula óssea repletos de ferro. No interior do eritroblasto o ferro é processado, para a síntese do heme, como já foi exposto. Mas, se a síntese das globinas é deficiente, o ferro se deposita no citoplasma do eritroblasto formando agregados de ferritina. Estas células, contendo até 10 partículas coráveis pelo método de Perls, com ferricianeto, são denominadas *sideroblastos com ferritina*. De outro lado, se a síntese da porfirina é prejudicada, as mitocôndrias tornam-se saturadas com ferro, e cerca de 10 a 20 pequenos grânulos são demonstrados com a coloração para ferro, envolvendo o núcleo. Tais células são denominadas *sideroblastos mitocondriais* ou mais comumente, *sideroblastos em anel*. As diferenças estruturais entre estes dois tipos de deposição de ferro foram estabelecidas pela microscopia eletrônica, mas seguindo-se o critério de número e localização dos grânulos conforme ficou descrito, pode-se fazer a distinção com a microscopia ótica (Figura 3.7).

Funções da hemoglobina — a hemoglo-

Sideroblastos



Depósitos de Ferritina



Deposição Mitocondrial

Figura 3.7

bina assegura aos glóbulos vermelhos várias funções correlacionadas com sua capacidade respiratória. A capacidade fundamental é evidentemente o *transporte de oxigênio* dos pulmões aos tecidos. Cada molécula de hemoglobina fixa 4 moléculas de oxigênio (O_2) ao ferro e constitui a oxihemoglobina. A saturação de oxigênio em função da pressão parcial de oxigênio se faz segundo uma curva sigmóide muito característica. (Figura 3.8) que assegura um máximo de eficácia tanto para a fixação do oxigênio nos pulmões quanto à sua liberação nos tecidos. Esta propriedade de fixação e liberação do oxigênio conforme este tipo de curva deve-se à existência dos dois tipos de cadeias, alfa e beta, na mesma molécula. O mesmo não é observado na mioglobina, que somente possui um tipo de cadeia ou nas hemoglobinas patológicas constituídas por um só tipo de cadeia como a hemoglobina H, que é um tetrâmero de globinas beta. Esta estrutura composta de múltiplas cadeias confere à molécula da hemoglobina uma grande capacidade de modificações alostéricas quando carregada ou não de oxigênio. No momento em que os grupamentos heme descarregam

O_2 , as cadeias beta são afastadas, permitindo entrada, no espaço formado, do 2,3-difosfoglicerato (DPG) e o estabelecimento de pontes entre as cadeias individualmente, o que resulta numa afinidade progressivamente mais baixa da hemoglobina pelo oxigênio. Ao tomar oxigênio no pulmão as pontes são quebradas, sequencialmente, e a afinidade para o O_2 aumenta progressivamente (Huenhs) (Figura 3.9). Este "movimento respiratório", passando de estados distendidos para estados contraídos, conforme a fase de carga de O_2 , é que confere a forma tão peculiar da curva sigmóide da dissociação do O_2 da hemoglobina.

A afinidade da hemoglobina pelo oxigênio pode ser expressa por esta curva e pela expressão P_{50} que designa a pressão parcial de O_2 na qual a hemoglobina apresenta-se com 50% da saturação, em condições padronizadas "in vitro" de pH e temperatura. O P_{50} do sangue normal é de 26,6 mm Hg. Com um aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio o P_{50} cai e há um desvio da curva de dissociação para a esquerda. Um decréscimo da afinidade da hemoglobina pelo O_2 tra-

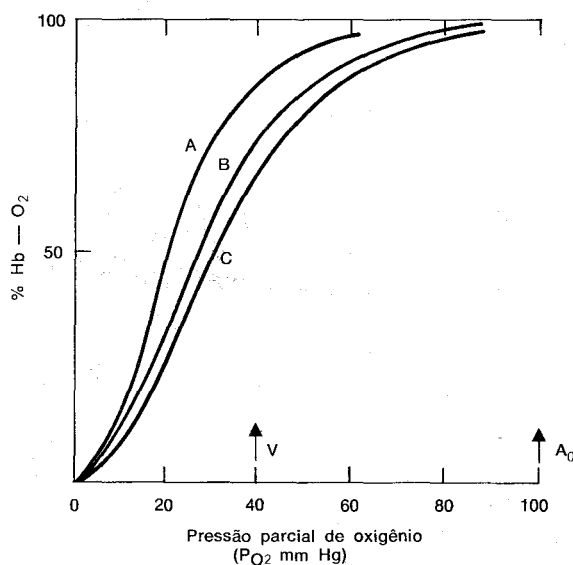


Figura 3.8 — Curva de dissociação do oxigênio do sangue total no pH 7,4. A: Sangue fetal. B: sangue normal de adulto. C: sangue de adulto anêmico. V: pO_2 venoso médio no adulto. A_0 : pO_2 arterial no adulto.

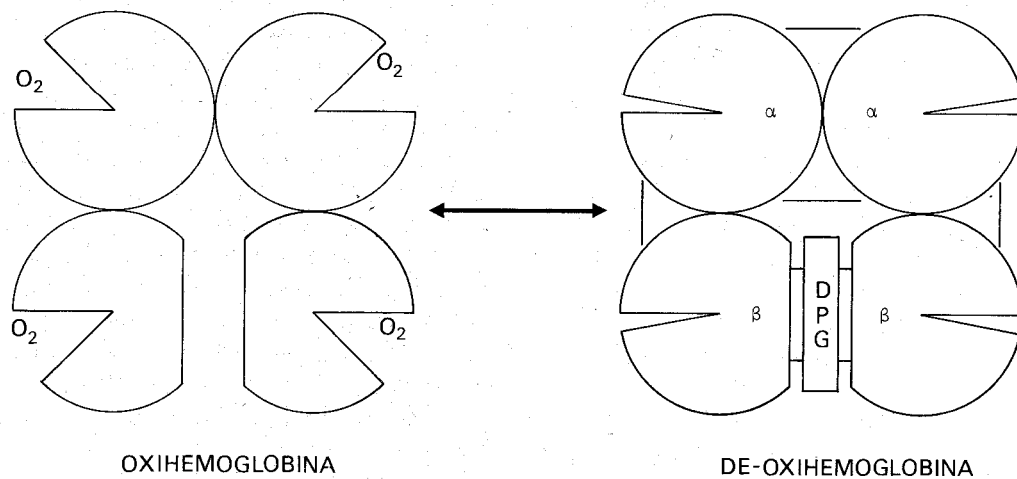


Figura 3.9 — Modificações na molécula da hemoglobina durante a oxigenação e de-oxigenação.

duz-se por um aumento do P_{50} e um desvio da curva de dissociação para a direita. Em condições normais, as trocas de oxigênio “in vivo” fazem-se em escala muito pequena: 95% de saturação do sangue arterial, com uma tensão arterial média de 95 mm Hg; 70% de saturação no sangue venoso, com uma tensão média de 40 mm Hg de O_2 . Esta extração parcial do oxigênio, que corresponde a 1/4 da concentração inicial, mantém uma

pressão de difusão através dos capilares adequada, fornecendo a todas as células, tanto na boca arterial do capilar, quanto no seu término venoso, um suprimento conveniente de O_2 . Na anemia, a extração da mesma quantidade de oxigênio poderia levar a uma dessaturação da hemoglobina tão acentuada que a concentração de O_2 no término venoso do capilar seria tão baixa que determinaria lesões celulares hipóxicas (Figura 3.10).

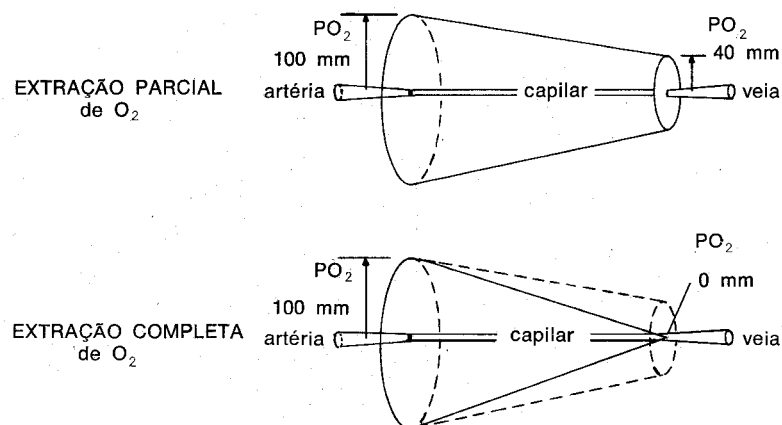


Figura 3.10 — Modelo hipotético da oxigenação dos tecidos em torno da microvasculatura. O cone superior representa as condições normais, quando há uma liberação apenas parcial do oxigênio da hemoglobina, de tal maneira que a distribuição é satisfatória em toda a extensão do vaso. O cone inferior representa o caso de de-oxigenação total da hemoglobina, durante seu trânsito pela microvasculatura: a queda final determina hipóxia nos tecidos vizinhos. Seg. Erslev, op. cit., 1975.

Para evitar estes graves inconvenientes, um certo número de mecanismos são postos em funcionamento, como o ajustamento vascular do fornecimento de sangue. Porém, o mais importante destes fatores é o desvio da afinidade da curva de dissociação da hemoglobina para a direita, que, diminuindo a afinidade da mesma pelo oxigênio, permite uma liberação de maiores quantidades de oxigênio sem uma diminuição de sua pressão. Isto deve-se em parte à modificação do pH pela hipóxia anêmica, que determina maior concentração local de ácido láctico (efeito Bohr). Mas o principal fator desta modificação da curva de dissociação é o aumento da produção do 2,3-difosfoglicerato, que penetrando no eritrócito vai determinar a modificação alostérica da hemoglobina, já referida. O mecanismo desta superprodução de 2,3 DGP ainda é desconhecido. Mas sua presença é o fator fundamental na estabilização da molécula da hemoglobina num estado de baixa afinidade pelo oxigênio que facilita a troca com os tecidos em condições de anemia. Esta modificação de afinidade pelo oxigênio tem um papel primordial na redução do gradiente de pressão arteriovenoso e com isto reduz o perigo de hipóxia celular.

Outra função da hemoglobina é o transporte do gás carbônico (CO_2) dos tecidos aos pulmões. Apenas uma parte, de aproximadamente 40% do CO_2 é transportada desta maneira. A hemoglobina não fixa o gás carbônico sobre o ferro, como o oxigênio, mas sobre ligamentos aminados laterais da globina, constituindo a carb-hemoglobina ou carbaminohemoglobina.

VARIANTES NORMAIS DA HEMOGLOBINA — já foi referido que existem duas variantes no adulto (Hemoglobina A, $\alpha^2\beta^2$ e Hemoglobina A₂, $\alpha^2\delta^2$), uma hemoglobina fetal ($\alpha^2\gamma^2$) e uma hemoglobina embrionária (Gowers). Ainda existe uma forma denominada A₃ que constitui uma forma de envelhecimento da hemoglobina A, encontrada apenas como traços no sangue dos adultos.

FORMAS DE DESNATURAÇÃO DA HEMOGLOBINA NORMAL — como já foi dito, as hemoglobinas normais são constantemente expostas à oxidação, especialmente ao nível do heme. A transformação do ferro ferroso (Fe^{++}) em ferro férrico (Fe^{+++}) determina uma forma de desnaturação da hemoglobina, a *metahemoglobina*. Em condições normais, 1% da hemoglobina é encontrada sob esta forma, mas vários enzimas, como já foi exposto, asseguram a sua retransformação permanente em hemoglobina funcionante. Estes enzimas são as metahemoglobino-redutases ou diaforases, cuja forma principal tem por coenzima o NADH (reduzido). A diaforese, cujo coenzima é o NADPH, tem o seu papel restrito a condições patológicas.

A presença no sangue circulante de cifras patológicas de meta-hemoglobina determina uma coloração especial aos tegumentos, de aspecto cianótico, denominada meta-hemoglobinemia. Há necessidade de uma cifra mínima de 150 mg de meta-hemoglobina por 100 ml de sangue para que surja esta coloração. Diante de um caso incomum de cianose deve ser lembrada a hipótese de meta-hemoglobinemia. As formas mais frequentes são adquiridas: intoxicações devidas a agentes oxidantes como os cloratos, as anilinas, os nitratos e as sulfamidas. Alguns casos raros de meta-hemoglobinemia familiares já têm sido descritos devidos à deficiência das diaforases, seja principais ou acessórias. Também nas hemoglobinas anormais ditas "M" pode surgir meta-hemoglobinemia, como será discutido no capítulo correspondente.

Carboxihemoglobina — não é encontrada normalmente no sangue, mas somente após a exposição ao monóxido de carbono. Este gás, mais ávido pelo heme que o oxigênio, desloca-o da molécula da hemoglobina, dando origem a um composto irreversível e inerte sob o ponto de vista respiratório. Sua presença é vista com mais frequência nos casos de intoxicação aguda por gás doméstico. A carboxihemoglobina apresenta duas faixas de absorção espectral em 535 e

572 e apresenta uma cor cereja, que confere aos intoxicados com este gás uma cor rosada característica.

Sulfahemoglobina — é um composto de hemoglobina cuja exata composição ainda é controversa. É observada em indivíduos que ingeriram drogas oxidativas. Tanto a meta-hemoglobina quanto a sulfahemoglobina podem estar presentes no eritrócito.

Hematina — a hematina é formada quando a fração globina da hemoglobina é removida e o heme oxidado. Quimicamente é o ferri-heme. Não é encontrada habitualmente no organismo, a não ser no sítio de antigos hematomas. Habitualmente, é encontrada nas fezes após hemorragias digestivas.

Meta-albumina — não é encontrada normalmente no sangue. Porém, após hemólise intravascular súbita, como por exemplo nas transfusões incompatíveis, uma parte da hemoglobina presente no plasma é degradada e a porção heme une-se à albumina do plasma, formando a meta-albumina. Pode ser demonstrado pela adição de sulfito de amônio (teste de Schumm).

A hemólise

O eritrócito tem uma sobrevida média de 120 dias e morre por envelhecimento. Esta sobrevida dos eritrócitos, avaliada pelos métodos clássicos, como o de Ashby, foi confirmada integralmente por métodos como o da incorporação da

glicina marcada pelo nitrogênio ^{15}N ou pelo carbono ^{14}C . A glicina injetada é incorporada aos eritroblastos, e uma população de hemácias radioativas ganha a circulação. O nível de radioatividade do sangue atinge um "plateau" que se mantém constante durante 90 dias e depois decresce lentamente e desaparece em torno dos 140 dias (ver Fig. 3.11). Este tipo de investigação confirma a sobrevida real dos eritrócitos, porém não é utilizada em prática corrente. Com esta finalidade é habitualmente utilizada a marcação com ^{51}Cr . Este método será exposto no capítulo referente à eritrocinese.

A medida que a hemácia se torna mais velha, um certo número de enzimas glicolíticas diminui de atividade, a membrana torna-se comprometida, a concentração de hemoglobina celular aumenta e a plasticidade celular diminui. No momento em que estas modificações atingem um ponto crítico, a célula não é mais capaz de atravessar a micro-vasculatura e é então fagocitada pelo tecido retículo-histiocitário (Figura 3.12).

Embora todas as células do sistema retículo-histiocitário participem da destruição dos eritrócitos senis, as células do baço têm uma situação anatômica especial e são as mais sensíveis para detectar as menores alterações do eritrócito. O sangue entra na malha reticular da polpa vermelha do baço através dos ramos arteriais terminais. O fluxo sanguíneo torna-se lento, e o volume do plasma

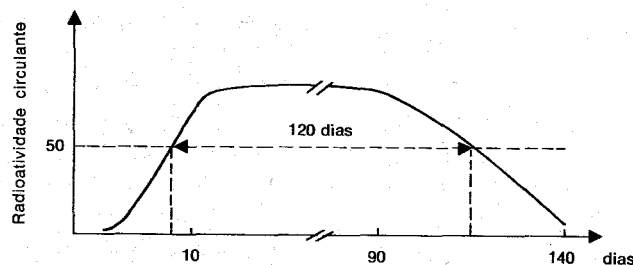


Figura 3.11 — Sobrevida eritrocitária verdadeira, quando uma geração de eritrócitos é marcada pela glicina ^{15}N , que se incorpora aos eritroblastos. Segundo J. Bernard et alii: *Abregée de Hématologie*. 3e. édition, Masson, 1976.

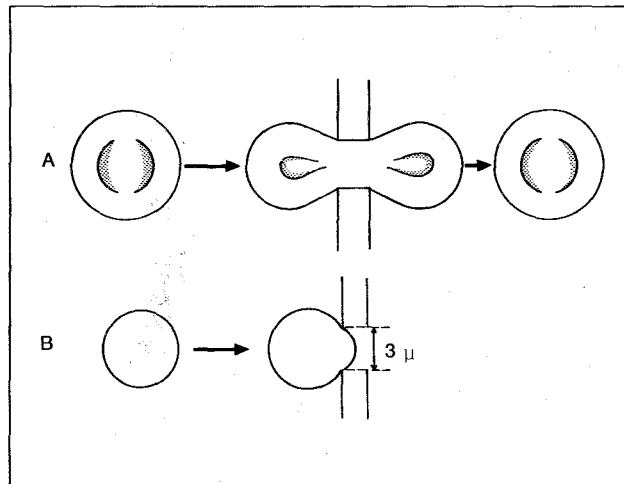


Figura 3.12 — Eritrócitos discóide, normal, atravessando a microcirculação esplênica, graças à sua plasticidade (A). O mesmo é impossível para o esferócito (B) devido à sua rigidez. Segundo Weed, Arch. Int. Med. 135: 1318, 1975.

é reduzido, expondo os eritrócitos à ação fagocítica das células reticulares. As hemácias perfeitas retornam à circulação através dos sinusóides venosos, onde a flexibilidade das hemácias é posta à prova para atravessar os pequenos orifícios sinusoidais (3 a 5 micra). (Figura 3.12-A). Neste local as partículas anormais porventura existentes são removidas, sempre com perda de uma porção da mem-

brana das células. O baço exerce um rigoroso controle de qualidade da massa celular circulante, que se torna evidente nos indivíduos esplenectomizados. Nestes, é freqüente o achado de remanescentes nucleares (corpúsculos de Howell-Jolly) inclusões de hemoglobina desnaturada (corpos de Heinz), siderócitos e fragmentos eritrocitários.

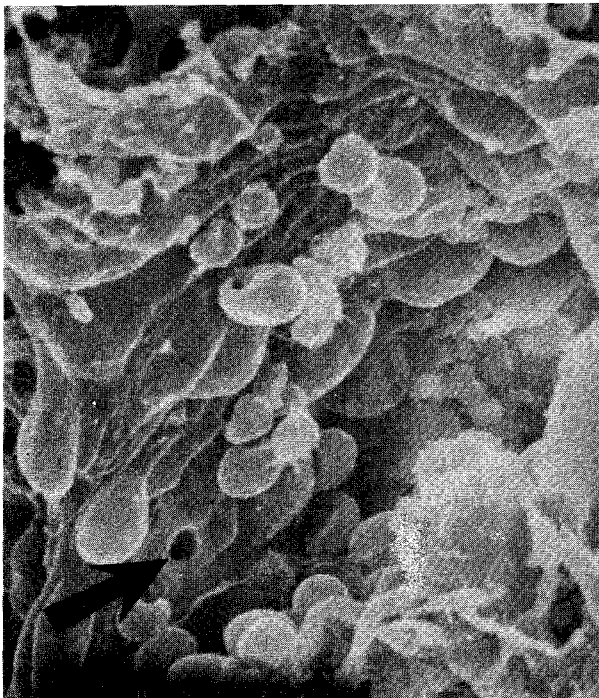


Figura 3.12-A — Imagem do baço humano em microscopia eletrônica de varredura: corte onde se vê um sinusóide venoso com um pequeno orifício de cerca de 3 micra de diâmetro (marcado pela seta); comparar com as dimensões das hemácias. Cortesia do Dr. Marshall A. Lichtman da University of Rochester Medical School, N. Y.

Destruição extravascular — O eritrócito fagocitado é destruído nos lisossomos das células retículo-histiocitárias. A molécula da hemoglobina é decomposta, o ferro é conduzido à transferrina do plasma para ser reutilizado pela medula óssea, e os amino-ácidos dirigem-se para o depósito protéico do organismo. O resíduo hemolítico é constituído pela fragmentação da protoporfirina, que perde inicialmente sua configuração em anel. O composto tetrapirrólico resultante, a bilirrubina, é transportada pela albumina do plasma até o fígado, onde é conjugado a glicurônides e eliminado na bilis. Tanto a bilirrubina não conjugada (pré-hepática) como a conjugada (pós-hepática) são encontradas no plasma, onde são habitualmente diferenciadas com a reação do corante diazo. A bilirrubina eliminada pela bilis é convertida pela ação das bactérias em urobilinogêneo fecal (estercobilinogêneo). Em sua maioria, cerca de 300 mg diários para o adulto, pode ser encontrada nas fezes. Uma pequena quantidade ganha a circulação e é eliminada pela urina.

Destruição intravascular — a hemólise intravascular representa uma via auxiliar do processo hemolítico, responsável apenas por cerca de 10% do total da destruição globular. A hemoglobina que entra diretamente na circulação sanguínea separa-se imediatamente em dímeros alfa e beta, que são captados por uma globulina plasmática, a haptoglobina. A formação do complexo haptoglobina-hemoglobina impede a ultrafiltração renal da hemoglobina, que sucede sempre que a quantidade de hemoglobina hemolisada in vivo no plasma supera a capacidade de captação pela haptoglobina, ocorrendo então hemoglobinúria. O complexo haptoglobina-hemoglobina é removido da circulação pelo hepatócito e é processado por esta célula de modo semelhante ao referido para a hemólise extravascular. Devido ao fato da haptoglobina ser captada conjuntamente com a hemoglobina, o seu nível cai com a hemólise. Nestas condições qualquer hemólise adicional, por pequena que seja, determinará também eliminação dos dímeros de hemoglobina pelo glomérulo renal. Porém,

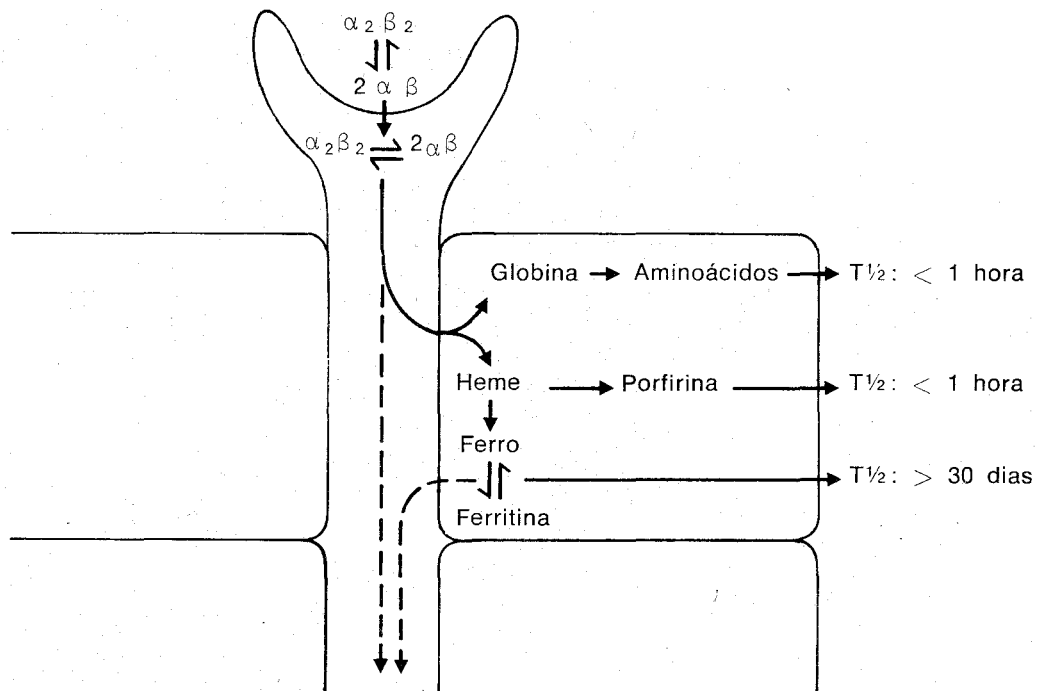


Figura 3.13 — Processamento renal da hemoglobina: o tetrâmero $\alpha_2\beta_2$ é transformado em 2 moléculas dos dímeros $\alpha\beta$ e é processado pela célula tubular, que separa a globina do heme e este do ferro. O ferro fica contido na célula tubular e pode, ao se processar a descamação desta, ser eliminado na urina, dando origem à siderinúria. Segundo Bunn, HF e Jandl, JH: J. Exp. Med. 129: 925, 1969.

até a cifra de 5 gm por dia a hemoglobina pode ser processada pelo sistema tubular e convertida em hemosiderina. Acima deste nível surge na urina hemoglobina livre, logo convertida em meta-hemoglobina. Numa fase posterior, a descamação do epitélio tubular libera na urina grânulos de hemosiderina. (Fig. 3.13).

Uma parte da hemoglobina nos casos de hemólise intravascular, que não é captada pela haptoglobina, liga-se a uma outra proteína com capacidade de transportá-la, a hemopexina. Este complexo também é removido da circulação pelo hepatócito, onde é metabolizado. Um excesso de grupos heme, não captados pela hemopexina, combina com a albumina, formando a metalbumina.

A capacidade normal de captação da haptoglobina é de 50 a 200 mg% e a da hemopexina de 50 a 100 mg%. A depleção combinada da haptoglobina e da hemopexina é característica de condições hemolíticas crônicas importantes assim como das enfermidades com um grau elevado de eritropoiese ineficiente, com hemólise intramedular.

Referências bibliográficas

- Bellingham, AJ: The red cell in adaptation to anaemic hypoxia. *Clinics in Haematology* 3: 577, 1974.
- Bunn, HF: Structure and function of hemoglobin and its variants. In: *Hematology*, ed. por WS Beck (Harvard Pathophysiology Series Vol. 1) The MIT Press. Cambridge, Mass. 1973. Pg. 63.
- Clegg, JB: Haemoglobin Synthesis. *Clinics in Haematology* 3: 225, 1974.
- Harris, JW e Kellermeyer, RW: The red cell. (Rev. Ed.). Harvard University Press. Cambridge, Massachusetts, 1970.
- Hillman, RS e Finch, CA: Erythropoiesis: Normal and abnormal. *Seminars in Hematology* 4: 327, 1967.
- Huenhs, ER: Controle of red cell oxygen affinity by 2,3-DGP in disease. In: *Advanced Haematology*. Editado por R.G. Huntsman e GC Jenkins. Butterworths. London, 1974. Pg. 38.
- Lehmann, H e Huntsman: Man's hemoglobins. (Rev. ed.). North Holland Pub. Co. Amsterdam. 1974.
- Raw, I: Anemia: From molecule to medicine. Little Brown & Co. Boston, 1975.

- Robinson, SH: Heme metabolism and the porphyrias. In: *Hematology*, ed. por WS Beck (Harvard Pathophysiology Series vol. 1) The MIT Press. Cambridge, Mass. 1973. Pg. 51.
- *Seminars in Hematology: Dynamics of Hematopoiesis*: Vol. 4 Nº 4 1967.
- Weed, RI, Jaffé, ER e Miescher, PA: The red cell membrane. Grune & Stratton. New York, 1971.
- Weinstein, IM e Beutler: Mechanisms of anemia. McGraw-Hill Book Co. New York, 1962.

As porfirias eritropoéticas

A biosíntese do heme é a mesma, tanto o produto final seja a hemoglobina, a mioglobina, a catalase ou o citocromo, entre outros pigmentos. O metabolismo de síntese das porfirinas, que vão constituir parte do núcleo prostético destes pigmentos tem lugar no eritroblasto e no fígado. Esta biosíntese pode apresentar numerosas alterações patológicas. Destas, têm particular interesse para o hematologista a *porfiria eritropoética congênita* e a *protoporfiria eritropoética*, também denominada *protoporfiria eritrohepática*.

PORFIRIA ERITROPOIÉTICA — esta é uma "avis raríssima", no dizer de Waldenström, tendo sido descritos até o momento cerca de 60 casos. Caracteriza-se pela excessiva formação e acumulação de porfirinas na linhagem eritroblástica medular e traduz-se clinicamente por grave fotossensibilidade e pela excreção urinária de quantidades anormais de porfirinas. Geralmente, acompanha-se de anemia hemolítica com hiperplasia eritropoética do tipo ineficaz. Clinicamente caracteriza-se pelas lesões fotodeseccadas mutilantes, vistas sobretudo em áreas expostas à luz, impregnação porfírica dos dentes, que por vezes confere a estes coloração rubra (eritrondontia) e sempre fluorescência rosada quando vistos sob luz ultravioleta.

O diagnóstico é efetuado pela demonstração, na microscopia de fluorescência, do acúmulo de porfirinas dentro ou na membrana do núcleo dos normoblastos (Watson). Um teste adicional, também útil, foi a demonstração da exis-

tência de inclusões nucleares coradas pela benzidina (Schimid e cols.). A urina contém grandes quantidades de uroporfirina I e uma menor quantidade de coproporfirina I. A quantidade destas substâncias excretadas guarda uma nítida relação com o grau de eritropoiese ineficaz existente (Harris e Kellermeyer).

Alguns casos têm sido esplenectomizados, com melhoria parcial do quadro anêmico hemolítico e da síndrome de fotossensibilidade (Aldrich e cols.).

PROTOPORFIRIA ERITROPOIÉTICA — ao contrário da entidade anterior, cuja transmissão genética é recessiva, esta apresenta um caráter dominante. Foi descrita em 1961 por Magnus e colaboradores e caracteriza-se por “urticária solar” devida à protoporfirinemia. Um número considerável de pacientes têm sido descritos desde então e tudo indica tratar-se da forma mais comum de porfíria. As manifestações cardinais da porfíria eritropoiética estão ausentes, como o aumento de excreção de porfirinas na urina, hiper-pigmentação cutânea ou anormalidades dentárias. As manifestações clínicas são associadas principalmente a fenômenos cutâneos relacionados com a exposição ao sol. Durante esta, ou no máximo uma hora após, o paciente sente desconforto, prurido ou sensação de queimaduras ou “agulhadas”. Estas podem ser as únicas manifestações clínicas da entidade e o quadro cutâneo pode desaparecer após algumas horas ou persistir por vários dias. Muitos pacientes desenvolvem eritema ou edema cutâneos, precoces ou tardios, que podem perdurar por várias semanas. Nas crianças podem ser vistas lesões purpúricas ou bolhas hemorrágicas. Nas mãos pode surgir dermatite do tipo eczematoso crônico. De um modo geral, estas manifestações são muito variáveis de um doente para outro e sofrem também flutuações num mesmo indivíduo.

Na maioria dos casos, os exames hematológicos de rotina dão resultados negativos. Em raros casos tem sido possível demonstrar a presença de anemia hemolítica (Porter). O exame de urina e os testes hepáticos são normais. Há po-

rém uma alta incidência de litíase vesicular, e foi demonstrado nos cálculos uma alta concentração de protoporfirinas (Cripps e Scheuer).

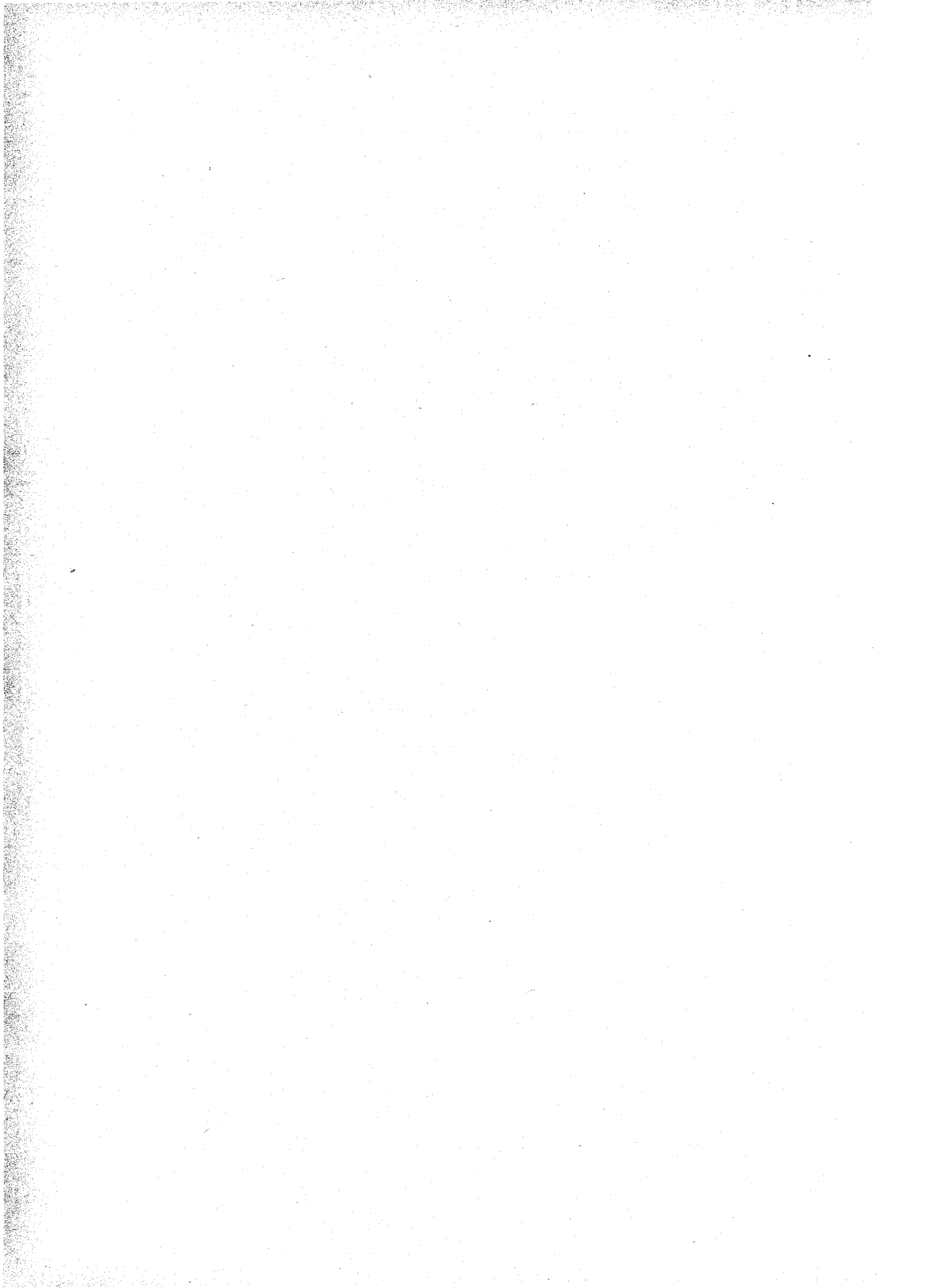
A característica fundamental da entidade é o achado de concentrações plasmáticas de até 30 vezes o normal de protoporfirina (variedade isomérica III). A excreção urinária de porfirinas é normal. O exame com fluorescência da medula óssea revela uma concentração *citoplasmática* aumentada de porfirinas nos eritroblastos.

A patogenia destes casos parece ser uma superprodução hepática e eritropoiética de protoporfirinas (Scholnick e cols.).

As outras formas de porfirias hepáticas, têm manifestações fundamentalmente não hematológicas e sua descrição não cabe num texto da especialidade. Apenas uma referência deve ser feita a uma forma adquirida, dependente da *intoxicação pelo chumbo*. Nos pacientes intoxicados por este metal há evidência de profundos transtornos da biosíntese do heme: uma quantidade anormal de precursores do heme e compostos não encontrados na síntese biológica normal do heme, são excretados na urina e presentes nos eritrócitos em circulação. Clinicamente, a condição caracteriza-se por duas manifestações principais: 1º) formas de encefalopatias agudas; 2º) formas dolorosas abdominais. Os achados hematológicos importantes são anêmicos (Griggs), geralmente discretos no adulto e graves na infância. Quase sempre há um aumento de reticulócitos e a morfologia é do tipo normocrômico e normocítico. O aspecto fundamental é a presença de uma marcada policromatofilia (azurófila?) e de um número muito elevado de hemácias com ponteados basófilos. O mecanismo básico da anemia é hemolítico e diseritropoiético. O diagnóstico é efetuado pela demonstração de uma concentração excessiva de chumbo no sangue e uma excessiva eliminação urinária. Esta pode ser provocada, para fins diagnósticos, com a administração de EDTA (Harris e Kellermeyer).

Referências bibliográficas

- Aldrich, RA, Labbé, RF e Talman, ED: Review of porphyrin metabolism with special reference to childhood. *Am. J. Med. Sciences* **230**: 675, 1955.
- Cripps, DJ e Scheuer, PJ: Hepatobiliary changes in erythropoietic protoporphyria. *Arch. Path.* **80**: 500, 1965.
- Griggs, RC: Lead poisoning: Hematologic aspects. *Progr. in Hemat.* **4**: 117, 1964.
- Harris, JW e Kellermeyer, RW: The red cell. The Commonwealth Fund — Harvard University Press. Cambridge, Massachusetts. 1970. (Revised Edition). Pg. 14 e subs.
- Forter, FS: Congenital erythropoietic protoporphyria. *Blood* **22**: 532, 1963.
- Schmid, R. Schwartz, S e Sudberg HD: Erythropoietic (congenital) porphyria: a rare abnormality of normoblasts, *Blood* **10**: 416, 1955.
- Scholnick, P, Marver, H e Schmid, R: Erythropoietic protoporphyria: A misnomer. *Clin. Res.* **17**: 278, 1969.
- Seminars in Hematology **5**, 1968 (Pgs. 293-433): Porphyria and disorders of porphyrin metabolism. Simpósio.
- Watson, CJ: Porphyrin metabolism in the anemias. *AMA Arch. Int. Med.* **99**: 323, 1957.



Capítulo IV

Anemias: eritrocínética

Máximo Medeiros

Introdução

A eritrocínética é o estudo quantitativo da produção e destruição dos eritrócitos. O termo foi escolhido com o objetivo de abranger a totalidade das atividades relacionadas com a formação e eliminação celular que ocorre na massa hemática circulante.

O radioferro e o radiocromato são os traçadores radioativos habitualmente empregados na apreciação da dinâmica de células vermelhas. O ^{59}Fe é comumente aplicado com a finalidade de calcular os níveis da produtividade medular, enquanto o ^{51}Cr é utilizado na determinação da sobrevivência eritrocitária. O primeiro pode ser considerado um traçador ideal pela sua propriedade de seguir "in vivo", com notável precisão, os circuitos metabólicos do ferro. Já o cromo radioativo não apresenta a mesma qualidade. Quando o ^{51}Cr é adicionado "in vitro", em quantidades convenientes, a uma dada população de hemácias, o isótopo atravessa a membrana celular, provavelmente por difusão e se acopla em seguida às cadeias polipeptídicas beta da hemoglobina.

Os parâmetros eritrocínéticos, frutos

da aplicação dos isótopos radioativos em hematologia, particularmente o ^{59}Fe e o ^{51}Cr , permitiram uma compreensão da dinâmica das alterações do *eritron* circulante. Assim, a massa eritrocitária de aproximadamente 2.400 g, existente em um adulto normal de 70 kg, é função de duas forças opostas: geração versus remoção de células vermelhas (Figura 4.1). Cerca de 20 g de elementos vermelhos entram por dia no compartimento vascular, proveniente do compartimento medular eritróide, cuja massa é de aproximadamente 200 g. Uma vez em circulação os eritrócitos vivem mais ou menos 120 dias, antes de atingirem a morte por senescência. Em condições normais, a massa que deixa o compartimento circulante é substituída pelo ingresso de células jovens provindas da medula, o que mantém seu volume em equilíbrio constante.

A produção medular total, ou *eritropoiese* total, corresponde à atividade eritropoiética do compartimento medular do *eritron*. Para a sua avaliação correta é essencial proceder ao estudo morfológico da medula óssea, considerando-se si-

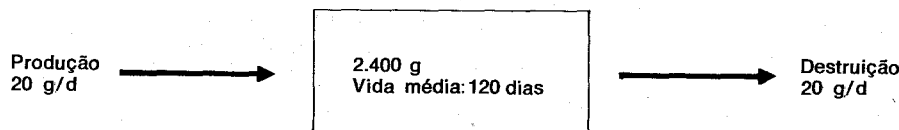


Figura 4.1 — Compartimento eritróide circulante em humano normal com 70 kg. Para uma massa periférica de 2.400 g e uma vida média de 120 dias, 20 g de eritrócitos são destruídos por dia ($2400 \div 120$), havendo compensação por uma produção igual.

multaneamente a co-participação de focos ectópicos eritropoiéticos. No estudo da medula óssea, é essencial proceder à feitura da *relação leuco-eritroblástica*, por comparação à granulocitopoiese. Esta determinação, para ter valor, pressupõe que a série branca se encontre normal. Ao lado desta avaliação morfológica é essencial, para avaliar a eritropoiese total, proceder-se à determinação da *taxa de renovação do ferro plasmático*.

A entrada de eritrócitos viáveis no compartimento sanguíneo circulante constitui a denominada *eritropoiese eficaz* e pode ser calculada tanto a partir da contagem de reticulócitos, como pelos percentuais de utilização do ^{59}Fe para a síntese efetiva da hemoglobina. O número de reticulócitos só pode ser considerado como um espelho fiel da formação efetiva de sangue se: 1) todas as células ao ingressarem na circulação o fizerem como reticulócitos; 2) se os tempos de maturação dos reticulócitos forem constantes. Já foi demonstrado, porém, que, em diversos tipos de anemia, o tempo necessário para o desaparecimento da substância granulofilamentosa (ou seja, o tempo de amadurecimento no reticulócito) é bem maior do que o normal. Geralmente, nos indivíduos saudáveis, há 100% de eficácia na produção medular, traduzindo-se a eritropoiese total por hemácias íntegras circulantes. Há situações, porém, como nas talassemias, nas anemias hipoplásticas refratárias, nas eritroleucemias e na anemia perniciosa, por exemplo, em que se detectam graus maiores ou menores de ineficácia da produção hemática. Disto resulta que, apesar de uma eritropoiese total elevada, há apenas uma liberação pequena de eritrócitos. Nestes casos, a diferença entre a eritropoiese total e a eficaz constitui a

eritropoiese ineficaz, cuja conceituação foi uma das mais significativas contribuições da metodologia isotópica. Para Finch, a poiquilocitose significaria, de alguma forma, uma tradução morfológica da eritropoiese ineficaz.

Destruição eritrocitária: um índice conveniente da destruição total das células vermelhas, incluindo os precursores medulares, é a excreção fecal do urobilinogênio. Entretanto, pelo menos no rato, uma fração do pigmento biliar fecal é de origem hepática e não eritróide. Já os valores relativos à vida média das hemácias circulantes podem ser determinados com o auxílio do ^{51}Cr . A redução da massa eritrocitária, a anemia, pode ser tanto o efeito de uma hipoprodução de sangue como de uma rápida remoção das hemácias, por hemólise ou hemorragia. Por outro lado, a expansão do volume do eritron circulante — eritremia, poliglobulia, policitemia — pode ser o resultado, teoricamente, de uma hiperprodução de sangue ou de um prolongamento do tempo de vida normal das hemácias. Entretanto, não está demonstrado que esta última possibilidade seja real. E mesmo que existisse, estando a homeostasia preservada, o mecanismo de controle manteria espaço eritrocitário inalterado através de uma inibição calônica (*), que agiria deprimindo a produção eritrocitária.

A volemia globular pode-se conservar em estado estacionário, mesmo quando ocorre hiperhemólise, se houver uma

(*) Calônio — do inglês "Chalone": sistema de inibição, por contato, da proliferação existente na superfície de algumas células. Sua existência já foi comprovada nos leucócitos, células do fígado e da pele.

produtividade medular compensatória. Assim, por exemplo, se ocorre uma destruição sanguínea diária de 60 g (massa globular = 2400 g: vida média das hemácias = 40 dias), os órgãos formadores deverão multiplicar por 3 sua produção diária normal (20×3) a fim de que o volume globular se mantenha compensado, dentro de uma faixa normal. Sabe-se que a medula óssea é capaz de multiplicar por 8 a sua formação diária normal de sangue. Se, no entanto, no exemplo citado, a medula fabricar apenas 40 g/d., isto é, $2 \times$ normal, o volume hemático se contrairá até atingir o equilíbrio em 1600 g, quando destruição = formação (Figura 4.2). Tal situação constitui a anemia hipoplástica relativa, situação que pode ser evidenciada pelos

estudos eritrocínicos com o radioferro e o radiocromo.

O uso combinado do ^{59}Fe e do ^{51}Cr para a verificação simultânea de taxas de produção e de destruição de eritrócitos pode ser da maior utilidade para o diagnóstico de casos obscuros de anemias, de solução impossível com métodos menos elaborados. Igualmente é da maior importância não só para confirmar o diagnóstico de certas condições como a metaplasia mielóide agnôgena e as denominadas anemias refratárias, como para apoiar certas decisões concernentes à terapêutica destas entidades, como por exemplo a indicação da esplenectomia.

Neste ponto se passará à discussão dos diferentes métodos empregados para o estudo da eritrocínica.

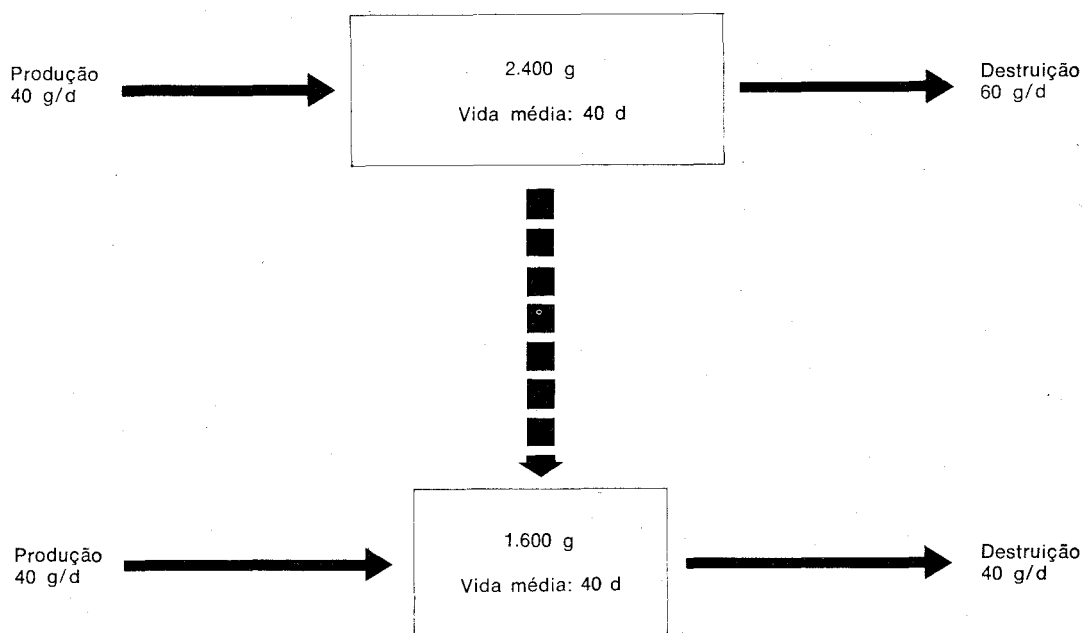


Figura 4.2 — O retângulo superior indica a massa eritróide circulante imediatamente após a instalação de um processo hemolítico, em um paciente de 70 kg. Vida média das hemácias = 40 dias. A destruição eritrocitária é de $2400 \div 40 = 60$ g/dia. A produção medular é de 2 vezes o normal, isto é, 40 g por dia. Em consequência, o processo evolverá para a situação representada graficamente no retângulo inferior, em que a massa eritrocitária, por um contínuo decréscimo, encontrará seu ponto de equilíbrio em 1600 g, a qual corresponderá a uma destruição diária de 40 g ($1600 \div 40$), igual à produção medular.

Radioferro

Meia depuração do ferro plasmático (T 1/2 plasmático):

Injetada uma dose de ^{59}Fe em um paciente, amostras de sangue são a seguir coletadas em tempos determinados, e o plasma separado é levado para contagem em cintilador de poço. As atividades, em contagem/minuto, são plotadas contra o tempo, em papel semi-log. O tempo necessário para o desaparecimento da metade de radioatividade presente em t_0 constitui a *meia depuração do ferro plasmático*. Os valores normais são: para os adultos de 70 a 120 minutos e para as crianças até 12 anos de 30 a 80 minutos.

A meia depuração do ferro plasmático guarda uma definida relação linear com a dosagem do ferro sérico. Quanto mais alta a concentração do ferro plasmático, tanto mais lento é o T 1/2 plasmático. É de esperar-se, conseqüentemente, que este último acompanhe as variações diurnas da sideremia, mantendo a relação de proporcionalidade referida. A execução do teste T 1/2 plas-

mático possibilita, em princípio, a separação dos indivíduos estudados em três classes: hipo-formação, eu-formação e hiperformação eritróide (Fig. 4.3).

O T 1/2 plasmático é primariamente o reflexo da produção de glóbulos vermelhos, e só posteriormente é afetado pela função retículoendotelial. Bothwell e cols., porém, julgam o T 1/2 tão dependente da cifra de ferro plasmático, que a sua determinação isolada não teria muito valor. O T 1/2 plasmático, no entanto, pode ser considerado como uma aferição preliminar, capaz, na maioria das vezes, de fornecer informações iniciais de grande valia sobre o estado funcional da medula óssea. Na policitemia vera e nas anemias ferropriva e hemolíticas, os tempos de meia depuração do ferro plasmático são curtos, enquanto os tempos mais longos podem ser encontrados nas anemias hipoplásticas.

Tendo em vista a possibilidade de, por aspiração medular, colher-se uma amostra de local não representativo da massa eritróide, o T 1/2 plasmático constitui uma fonte a mais de informação, complementando os achados da punção

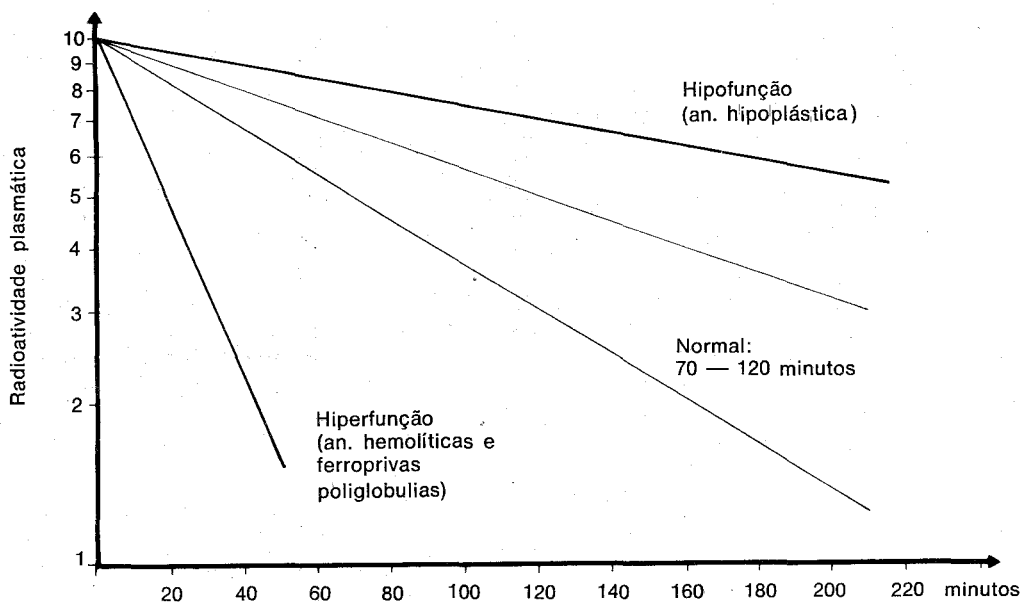


Figura 4.3 — Meia depuração do ferro plasmático (T_{1/2} plasmático do ^{59}Fe). As coordenadas indicam o logaritmo da radioatividade plasmática; as abcissas o tempo em minutos. A faixa central expressa a dispersão dos valores normais (70 a 120 minutos) no indivíduo adulto. Nas hiperplasias medulares o T_{1/2} plasmático do ^{59}Fe é curto; nas hipoplasias medulares é longo.

de medula e permitindo, dentro de suas limitações, uma configuração generalizada da função eritropoiética.

Curva de utilização do Fe 59 para a síntese efetiva da hemoglobina (UFeSH).

Em condições normais, o radioferro injetado se transfere do compartimento plasmático na proporção de 80-90% para os sítios de hemo-formação e 10-20% para os depósitos (Fig. 4.4). Procedendo-se à medida diária da radioatividade encontrada nas hemácias nos dias subsequentes à injeção de radioferro, que foi processado e incorporado à hemoglobina em função da dose ministrada, obtém-se os dados necessários à feitura do gráfico representativo da UFeSH. Esta determinação traduz de modo fiel a *eritropoiese eficaz*, ou seja, a síntese efetiva de hemoglobina liberada em eritrócitos viáveis para o compartimento vascular.

No ser humano normal, a curva de utilização do ^{59}Fe para a síntese efetiva da hemoglobina atinge valores de 80 a 90% do 10º ao 12º dia. Nas anemias ferroprivas e nas poliglobulias a incorpo-

ração atinge rapidamente, em 1 a 4 dias, a 100%. Nas anemias aplásticas e sidero-acréticas, nas talassemias, eritroleucemias, nas hemocromatoses (virgens de tratamento por flebotomias repetidas) e em todas as circunstâncias caracterizadas por diminuição da eritropoiese total, presença de eritropoiese ineficaz ou expansão do "pool" de ferro medular, são encontradas curvas com baixas percentagens de incorporação (Fig. 4.5).

Velocidade de renovação do ferro plasmático (VRFP):

A velocidade de renovação do ferro plasmático (VRFP) é a medida da quantidade de ferro que deixa o compartimento plasmático na unidade de tempo. É calculada pela seguinte fórmula:

$$\text{VRFP} = \frac{\text{"Pool" plasmático de ferro (mg)} \times 0.693 \times 1440}{T_{1/2} \text{ (min.)}}$$

Apesar do ferro plasmático participar do numerador da fórmula, as variações da sideremia não implicam, neces-

Cinética de ferro

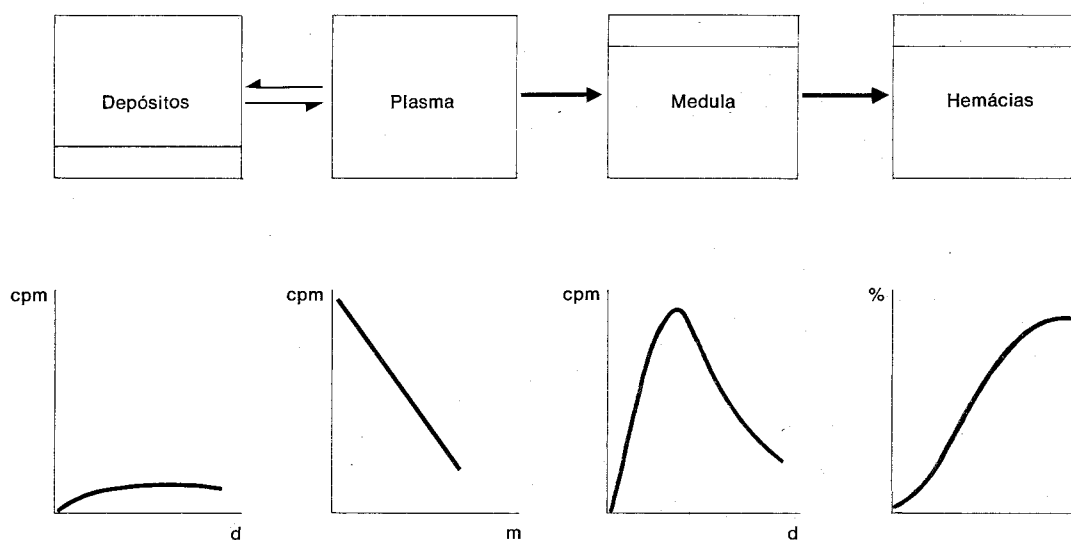


Figura 4.4 — Modelo compartimental simplificado de cinética do ferro. Os quadriláteros representam os compartimentos metabólicos do ferro: depósitos (fígado, baço) e o plasma, a medula óssea e a massa eritrocítica circulante. Os gráficos, na faixa inferior, indicam a forma de distribuição do radioferro injetado, conforme o compartimento. Todo o ^{59}Fe administrado no tempo inicial ($t = 0$) encontra-se no compartimento plasmático, de onde passa aos depósitos e à medula óssea e, desta, às hemácias circulantes. Deste modo os valores da radioatividade plasmática decrescem gradativamente e ascendem nos depósitos e principalmente na medula óssea, onde atinge o seu nível máximo no tempo de 1 dia. Inicia-se então a queda do nível medular com a progressiva passagem do ferro injetado para o compartimento eritrocitário circulante.

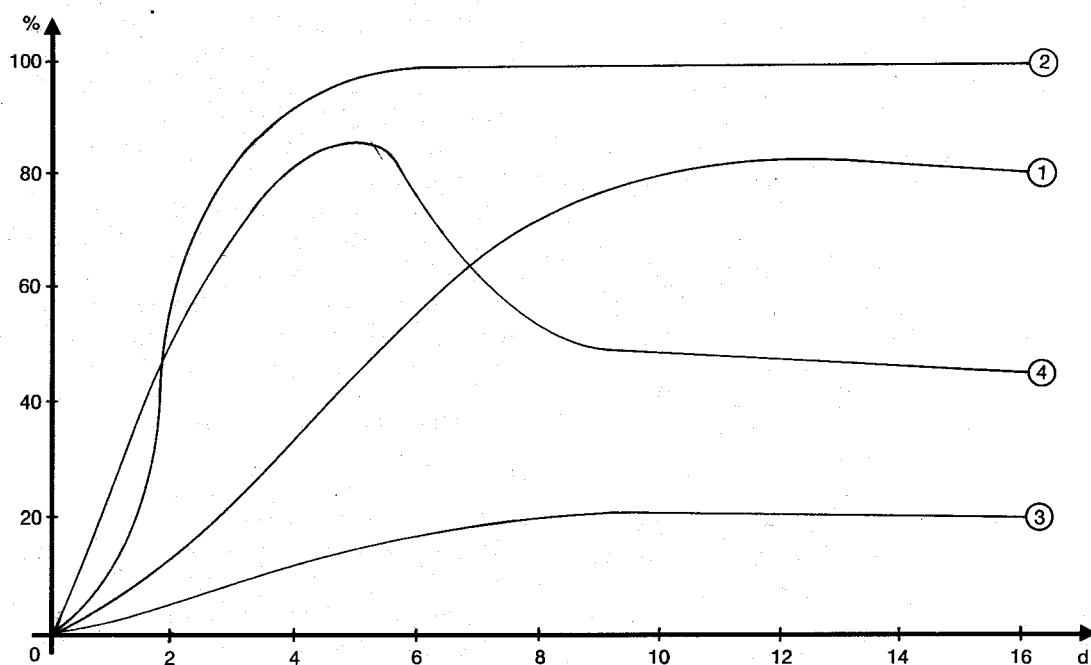


Figura 4.5 — Curvas de utilização do ^{59}Fe para síntese efetiva da hemoglobina. Padrões geralmente observados nas seguintes condições: 1) Indivíduos normais. 2) Anemia ferropênica. 3) Hipoplasia medular. 4) Anemia hemolítica. As coordenadas indicam o percentual de utilização do ferro e as abscissas o tempo em dias.

sariamente, em variações proporcionais da velocidade de renovação do ferro plasmático, pois no denominador encontra-se o $T_{1/2}$, que é tanto mais rápido quanto mais baixa é a dosagem do ferro sérico.

A VRFP indica a atividade eritróide total (ou eritropoiese total). Suas principais limitações são: 1) a não diferenciação entre atividade eritróide e não eritróide; 2) a não distinção entre atividade medular efetiva (eritropoiese eficaz) e não efetiva (eritropoiese ineficaz).

Os valores normais para a VRFP são 20 a 40 mg/dia ou, em média, 0.70 mg/dia/100 ml/sangue total.

Curvas de captação "in vivo"

As curvas de captação "in vivo" são efetuadas a partir de dados obtidos da detecção de radioatividade sobre áreas de projeção hepática, esplênica e sacra. O sacro foi escolhido como local representativo da medula por conter cerca de 100 g de tecido hematopoiético, concentrado em um pequeno volume relativamente próximo à superfície corporal. O

cintilador é posto em contato direto com a pele, ao nível da porção mais larga do sacro.

Para o estudo do fígado, coloca-se o aparelho na linha axilar posterior direita, sobre a 9ª ou a 10ª costela ou no espaço intercostal por ambas delimitado, dirigindo-se o eixo maior do cintilador no sentido da linha médio-esternal. Para o baço escolhe-se posição análoga, do lado esquerdo, salvo quando o órgão se mostrar palpável. Outros pesquisadores, como Pollycove, posicionam o cintilador, para contagens sobre o fígado, ao nível da linha axilar anterior direita, dirigindo o seu eixo maior no sentido da linha mediana posterior; para o baço posicionam o cintilador na linha axilar média esquerda, com o seu eixo maior dirigido, igualmente, no sentido da linha mediana posterior.

No instante t_0 todo o ferro se encontra no compartimento plasmático (designado como cpm_0). A partir deste momento, as contagens efetuadas sobre o sacro se elevam rapidamente e atingem em 4 horas o triplo da inicial ($3 \times \text{cpm}_0$) e o

quádruplo após 24 horas ($4 \times \text{cpm}_0$). Após esta concentração máxima, as contagens sobre esta região passam a decrescer progressivamente até retornar ao nível de cpm_0 , por volta do 10º dia, quando a curva de utilização do ^{59}Fe para a síntese efetiva da hemoglobina atinge seu percentual máximo. As contagens efetuadas sobre o fígado e o baço demonstram uma relação $\text{cpm}_t/\text{cpm}_0$ abaixo de 1 nos primeiros dias, o que traduz um depósito de ferro hepato-esplênico inferior ao que circulava no momento da injeção. Esta relação sobe e atinge a unidade geralmente no 10º dia. (*)

As curvas de detecção "in vivo" com o ^{59}Fe fornecem, entre outros dados, duas informações da maior importância clínica:

1) a possibilidade de demonstrar a existência de eritropoiese ectópica; 2) o comportamento dos depósitos de ferro nas hipoplasias medulares.

Absorção do ferro

O estudo radioisotópico da absorção do ferro exige uma metodologia própria, inteiramente distinta da técnica comparimental utilizada para o estudo da ferrocinética. Os métodos empregados correntemente para estudar a absorção são: 1) a eliminação fecal do ferro; 2) estudo simultâneo com ^{59}Fe e ^{55}Fe ; 3) contagens em toda a superfície corporal; 4) excreção urinária do ^{57}Co .

1) Eliminação fecal

Uma dose teste de $1 \mu\text{Ci}$ de ^{59}Fe adicionada de 50 mg de carreador (sulfato ferroso administrado simultaneamente) e de 300 mg de ácido ascórbico é ministrada por via oral e as fezes passam a ser coletadas até que uma quantidade superior a 1% seja encontrada numa só amostra. Os valores normais de absorção são 61% para as mulheres e 40% para os homens.

(*) cpm_t = número de contagens por minuto no tempo "t". isto é, num tempo arbitrado após a injeção.

2) $^{59}\text{Fe} + ^{55}\text{Fe}$

Um dos isótopos, p. exemplo, ^{59}Fe , é aplicado parenteralmente e o outro (^{55}Fe) por via oral. Ambos são contados e têm suas percentagens máximas respectivas de incorporação às hemácias calculadas. A absorção será dada pela fórmula

$$\frac{a \times \frac{B}{b} \times 100}{A}$$

A = ^{55}Fe total (oral)
a = ^{55}Fe no sangue
B = ^{59}Fe total (parenteral)
b = ^{59}Fe no sangue

Os índices normais de absorção, por este método, se distribuem de 1,7 a 16,6%.

A utilização simultânea de dois isótopos de ferro neste método representa um engenhoso recurso técnico, pois com a administração intravenosa de um dos isótopos elimina-se o problema da absorção. Sua utilização efetiva corresponde a uma absorção ideal de 100%. A administração simultânea, por via oral, de outro isótopo de ferro pode então ser comparada, em termos de utilização final do ferro pela medula óssea para a síntese efetiva da hemoglobina. A diferença entre as cifras encontradas exprimirá a eficiência com que o ferro administrado por via oral foi absorvido.

3) Contagem de corpo inteiro

Vários modelos de contagem de corpo inteiro com finalidades clínicas têm sido empregados na determinação da absorção do ferro, vitaminas e gorduras. Os detectores, em tais sistemas, são únicos ou múltiplos, podendo ainda as macas onde repousa o paciente, durante o ato da contagem, serem fixas ou móveis. (Fig. 4.6) Price e cols. utilizaram, na medida da absorção do ferro, um detector único de NaI (Tl) de $8'' \times 4''$, obtendo valores, em normais de 5.7 a 24.7%. São técnicas, no entanto, somente acessíveis a centros de investigação muito especializados, dispondo de aparelhagem extremamente complexa.

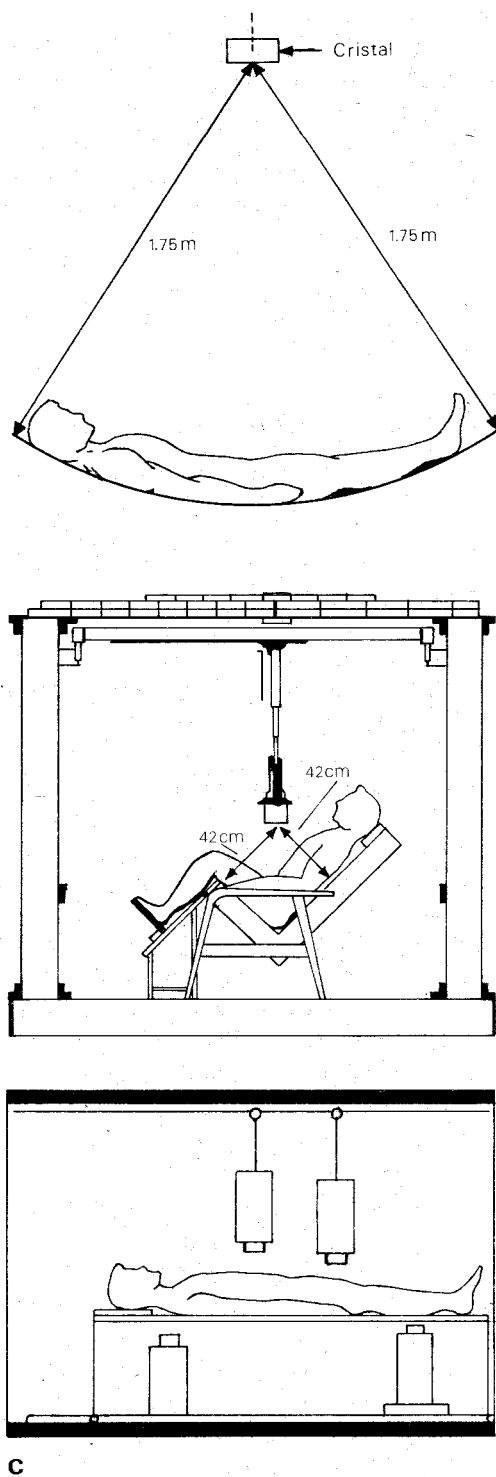


Figura 4.6 — Modelos utilizados para a realização de contagens em corpo inteiro: a) representação esquemática da posição do indivíduo em relação ao cristal na disposição "em arco"; b) modelo utilizando cadeira de 42 cm; 3) modelo utilizando leito com 4 detectores fixos (Rundo). Apud: "Proceedings of a Panel on the Clinical Uses of Whole-Body Counting". — Vienna, July 1965, (International Atomic Energy Agency, Vienna, 1966).

4) Excreção do Cobalto

Pollack e colaboradores, em 1965, observaram que certos metais cationtes, incluindo o manganês e o cobalto, são absorvidos mediante mecanismos similares aos do ferro divalente. Os isótopos de cobalto poderiam, portanto, simular a absorção do ferro. O teste foi inicialmente proposto por Valberg e cols., que demonstraram boa correlação estatística entre a absorção do ferro e a excreção urinária do cobalto administrado por via oral, tanto em indivíduos normais como em pacientes com perda crônica ou aguda de sangue.

O exame é simples e de fácil execução. O paciente em jejum recebe oralmente uma dose de $20 \mu\text{mol}$ de $\text{Co Cl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ com $0,5 \mu\text{Ci}$ de ^{57}Co (ou ^{58}Co) e a atividade radioativa é determinada no volume urinário de 6 ou de 24 horas. Os valores normais de excreção do cobalto radioativo são, segundo Vallery e cols., de 4 a 11% em 6 horas e 9 a 23%, em 24 horas. Estes dados foram confirmados por Wahner-Roedler e cols., que relataram uma estreita correlação ($r=0.93$) entre a absorção do ferro medida por contagem de corpo inteiro e a excreção urinária do cobalto.

Os cuidados e limitações do teste de excreção urinária do cobalto se relacionam com: a) coleta cuidadosa e total da urina, dentro do período de investigação (6 ou 24 horas); b) invalidez dos resultados obtidos em indivíduos com deficiência da função renal; c) e, finalmente, deve-se ter em mente que é apenas uma avaliação indireta da absorção do ferro.

Radiocromo

Sobrevida das hemácias

O método do ^{51}Cr , para a marcação de eritrócitos, foi originalmente proposto por Gray e cols., em 1950. Devido à sua simplicidade e execução relativamente fácil ganhou rápida popularidade, substituindo virtualmente a técnica clássica de Ashby, sobretudo por permitir o estudo da sobrevida de hemácias do próprio doador por auto-infusão.

Os eritrócitos expostos "in vitro" à ação do ^{51}Cr (VI), como $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$ rapi-

damente se tornam marcados pelo radiotraçador, uma vez que a membrana hemática é permeável a essa forma química. Os estudos cinéticos sobre a captação do ^{51}Cr pelos elementos vermelhos normais revelam que o fenômeno se traduz numa reação de primeira ordem completa, em que K (velocidade específica da reação) é também dependente do número de eritrócitos presentes, como acontece em fenômenos de absorção. Imagina-se, geralmente, que no interior celular a forma hexavalente aniônica se reduz à trivalente catiônica ao se complexar com a fração globina da hemoglobina. Demonstrou-se por eletroforese que, após a marcação dos eritrócitos com $\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$, a radioatividade se fixa predominantemente no componente A_3 . O complexo ^{51}Cr -hemoglobina teria, porém, um ponto isoelétrico inferior ao da hemoglobina pura. Conseqüentemente, a alteração da constante isoelétrica do ^{51}Cr -hemoglobina implicaria em mobilidade eletroforética aumentada e, por conseguinte, a associação observada da atividade do ^{51}Cr com a fração A_3 refletiria, provavelmente, uma modificação da molécula em função do cromo, ao invés de

uma real afinidade de elemento pela hemoglobina A_3 . As investigações iniciais sobre o sítio de acoplamento do ^{51}Cr na hemoglobina são contraditórias. Enquanto Ebaugh e cols., Pearson e cols. e Malcom e cols., encontraram a atividade radioativa ligada às cadeias polipeptídicas β . Chernoff encontrou nas cadeias α . Trabalhos mais recentes indicam que a ligação se efetua nas cadeias beta da hemoglobina "A" ($\alpha_2\beta_2$) e nas cadeias gama da hemoglobina F ($\alpha_2\gamma_2$).

Após o processo da marcação "in vitro" das hemácias com o radiocromato, o sangue é reinjetado nos pacientes. Verificou-se que a queda da radioatividade circulante se processa mais rapidamente do que a dependente apenas da destruição dos eritrócitos marcados, o que foi explicado pela existência de uma eluição do cromato dos eritrócitos. Por isto, a medida da sobrevida das hemácias pelo método do ^{51}Cr não reflete o tempo verdadeiro de sobrevida das células em circulação, pois a curva é afetada por dois fatores: a eluição do agente marcador e a destruição dos eritrócitos marcados. (Fig. 4.7).

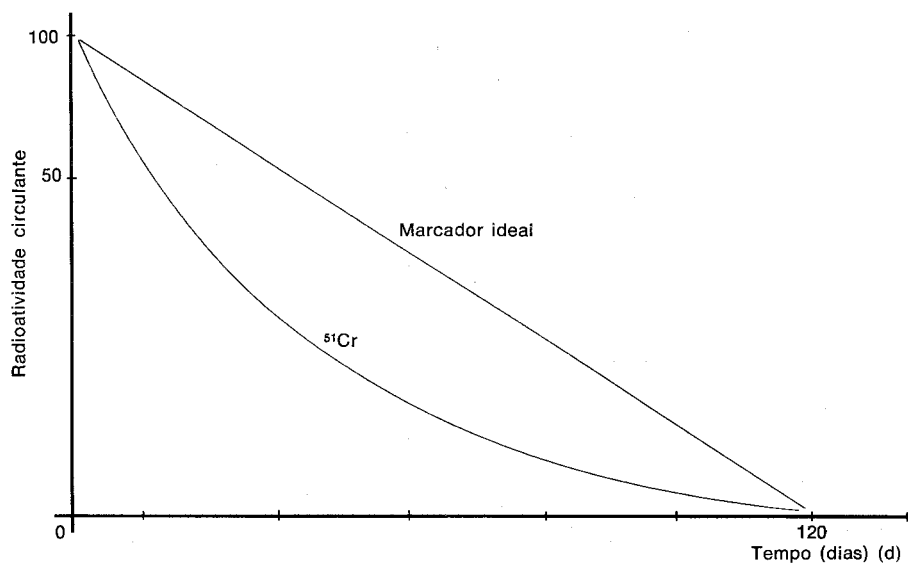


Figura 4.7 — Curvas de sobrevida de eritrócitos. Nas coordenadas estão indicados os níveis da radioatividade circulante e nas abscissas o tempo (em dias). O método do ^{51}Cr revela, em gráfico linear, um aspecto encurvado, devido ao fenômeno da eluição, o que não aconteceria com um marcador ideal.

Após a reinfusão dos eritrócitos, o procedimento é bastante simples: coletam-se amostras de sangue aos 30 minutos, 24 horas e em dias alternados, após a injeção, por um período de 2 a 3 semanas. As hemácias são lavadas com solução salina e lisadas, determinando-se a radioatividade de cada amostra em cintilador de poço. A curva de decaimento da atividade do ^{51}Cr em função do tempo é construída plotando-se em papel monolog, colocando em ordenadas os valores percentuais de atividade do ^{51}Cr e em abscissas o tempo. A curva permite determinar a meia vida do ^{51}Cr ($T_{50} \text{ } ^{51}\text{Cr}$ ou $T_{1/2} \text{ } ^{51}\text{Cr}$) das hemácias, sem correção do fator eluição. (Fig. 4.8). O $T_{1/2} \text{ } ^{51}\text{Cr}$ em indivíduos normais, varia de 26 a 35 dias.

Vários autores demonstraram que o ^{51}Cr elui dos elementos vermelhos sanguíneos "in vivo" de uma forma exponencial. Ainda que tal verificação seja válida para a maioria dos pacientes em estudo, em um pequeno número foi verificada a existência de padrões mais complexos do fenômeno de eluição. Estes desvios da curva de eluição do radiocromo do padrão comum de uma só expo-

nencial podem ser devidos a: 1) presença de dupla população eritrocitária com diferentes taxas de eluição; 2) marcação não uniforme dos elementos celulares; 3) rápida remoção do cromo de um grupo de hemácias excessivamente marcadas; 4) modificações no meio celular no decorrer do estudo. O fator eluição, determinado em 38 pacientes, com diversas condições hematológicas, variou de 0.62 a 2.27% por dia. Recentemente, tem-se tentado encontrar uma correlação entre a velocidade de eluição e a dinâmica da deposição de radiocromo no estroma eritrocitário.

O cálculo da vida média é realizado, de acordo com normas internacionais, corrigindo-se o fator eluição. Verifica-se inicialmente o comportamento do gráfico dos percentuais de atividade do ^{51}Cr nas hemácias, em função do tempo, em papel linear: se o gráfico resulta numa reta, a vida média é calculada a partir do inverso da inclinação. Se curva, lançam-se os valores dos percentuais contra o tempo, em papel semi-log. Neste, o valor do T50 das hemácias encontrado serve para o cálculo da vida média, segundo a fórmula:

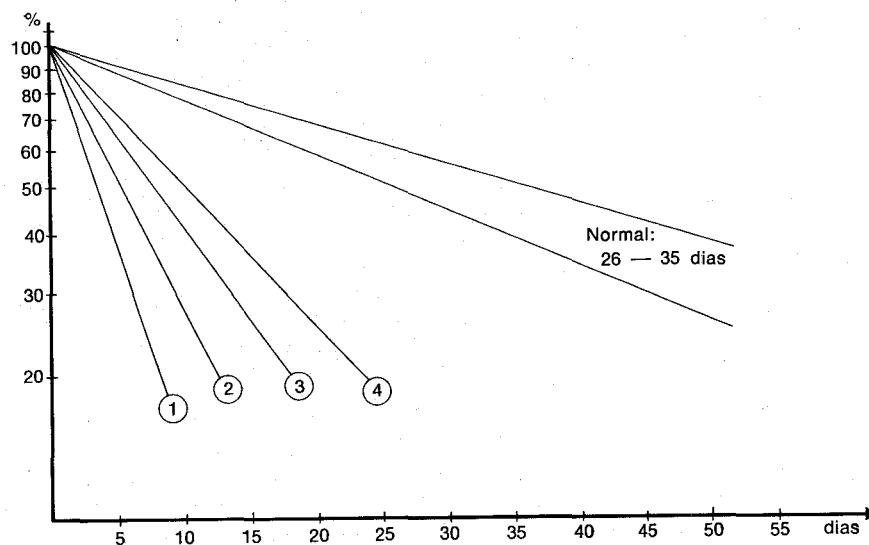


Figura 4.8 — Curvas de sobrevivência de eritrócitos com o ^{51}Cr . As coordenadas indicam 10 g da radioatividade circulante, em porcentagem do valor inicial, contra o tempo em dias. A faixa pontilhada expressa a dispersão dos valores normais: $T_{1/2} \text{ Cr} = 26$ a 35 dias. As linhas 1 a 4 foram obtidas em casos de anemias hemolíticas de diversas naturezas.

$$\text{Vida média} = \frac{\text{T50 hemácias}}{0,693}$$

Caso se tenha uma curva, mesmo em papel semi-log, volta-se ao traçado em papel linear e procura-se definir uma reta por ajustamento dos primeiros pontos.

A possibilidade de se demonstrar, com o auxílio do ^{51}Cr , graus variáveis de hiperhemólise é muito valiosa no estudo das anemias hemolíticas. Mas, mesmo em indivíduos com valores eritrocitários normais no sangue periférico, é possível demonstrar um encurtamento de 15 a 20% da sobrevida eritrocitária, processando-se neste caso a compensação pela expansão da atividade medular. Por outro lado, podem-se encontrar cifras reticulocitárias e níveis de bilirrubina indireta normais em indivíduos com reduções de até 50% da sobrevida eritrocitária.

A excreção urinária do ^{51}Cr pode ser usada como um índice da sobrevida eritrocitária, empregando-se eritrócitos marcados com o radiocromato convenientemente lavados com salina antes da reinjeção. O método não é de uso generalizado e tem virtudes próprias: períodos de estudo mais curtos, de 4 a 5 dias, doses menores de radiação, e a possibilidade de discriminação entre estados hemolíticos e hemorrágicos. Os principais defeitos são: a necessidade de coleta completa do volume urinário durante o período de estudo e sua inutilidade em situações com deficiência da função renal. Os valores normais do teste de excreção urinária do ^{51}Cr variam de 47 a 64 dias ($Tu\ 1/2$).

Curvas de Captação "in vivo"

Após a injeção da população de hemácias marcadas, o processo de decaimento da radioatividade na circulação coincide com a deposição do rádio-elemento nos órgãos ou tecidos relacionados com a destruição das células vermelhas. Desde que o ^{51}Cr , concentrado nestes órgãos, só é removido lentamente, os sítios de sequestração sanguínea são passíveis de identificação pelo acompanhamento da progressiva acumulação tecidual do ^{51}Cr com o auxílio de técnicas de contagem "in vivo".

cas de contagem "in vivo".

As contagens externas são realizadas com cintiladores de cristal plano e conveniente colimação, posicionados sobre as áreas de projeção hepática, esplênica e precordial, 24 horas após a injeção das hemácias traçadas com o radiocromato, e nos dias seguintes correspondentes àqueles em que se fazem as coletas de sangue.

Os resultados das contagens permitem a determinação de relações: Baço/Precórdio (B/P), Fígado/Precórdio (F/P) e Baço/Fígado (B/F), para cada dia.

As curvas de contagens externas são construídas em papel linear, plotando-se na ordenada o valor das relações B/P, F/P e B/F e na abscissa o tempo.

Padrões de contagens externas, em diversas condições, têm sido descritos (Lewis, cols.). Citam-se 4 tipos de curvas de acumulação do ^{51}Cr : a) excesso de acumulação no baço: $B/P > F/P$ relatado na micro-esferocitose hereditária e na eliptocitose hereditária; b) excesso de acumulação no fígado: $B/P < F/P$, encontrado na anemia falciforme; c) baixa acumulação tanto no fígado como no baço: $B/P = F/P$, porém aquém da normalidade: descrito na anemia hemolítica não esferocítica hereditária e na hemoglobinúria paroxística noturna; d) alta acumulação tanto no fígado como no baço $B/P = F/P$, porém acima da normalidade: quadro somente encontrado em pacientes com anemia hemolítica auto-imune.

Pacientes portadores do padrão *a* de contagem externa têm uma alta probabilidade de se beneficiarem com a esplenectomia. Por outro lado, não haverá vantagens a tirar da esplenectomia em pacientes com padrões *b* e *c*. Para aqueles com padrão *d* é possível esperar uma limitada melhoria com a retirada do baço.

Estas curvas de contagem "in vivo" com o ^{51}Cr constituem um valioso subsídio na indicação da esplenectomia. Cotejadas com a avaliação do risco cirúrgico, permitem fazer indicações muito mais adequadas; nos casos de "bom risco" é

permitida uma indicação cujos resultados favoráveis sejam apenas prováveis; já os casos de "alto risco" só devem ser operados se os resultados do procedimento forem previstos como muito favoráveis.

Referências bibliográficas

- Aufderheide, A.C.: Radiochromium in the estimation of Survival of red blood cells. *Am. J. Clin. Pathol.* 34: 258, 1960.
- Brouillard, R.P.: Measurement of red blood cell life-span. *JAMA* 230: 1304, 1974.
- Finch, C.A. et alii: Ferrokinetics in Man. *Medicine* 49: 17, 1970.
- Forth, W. e Rummel, W. Iron absorption. *Physiol. Rev.* 53: 724, 1973.
- International Committee for Standardization in Hematology: Recommended methods for radioisotopic erythrocyte survival studies. *Am. J. Clin. Pathol.* 58: 71, 1972.
- Leite, A.P. Ferreira, C.R.P., Barbosa, D., Silva, A., Pellegrini, P.M. e Medeiros, M.: Distribuição do ^{51}Cr após administração de hemácias ^{51}Cr (VI) e plasma ^{51}Cr (III). Rio de Janeiro, 1974. 108 p. Relatório SRIEH — RE — 15 — 2.
- Lewis, S.M., Szur, L. e Dacie, J.V.: The Pattern of Erythrocyte Destruction in Haemolytic Anaemia, as studied with Radioactive Chromium. *Brit. J. Haematol.* 6: 122, 1960.
- Medeiros, M.: Avaliação da eritrocínica com Fe 59. *J. Bras. Med.* 7: 499, 1963.
- Oliveira, G.N. & Medeiros, M. Estudos simultâneos com ^{59}Fe e ^{51}Cr em Hematologia. Emprego de um programa em Fortran para o cálculo dos resultados. *Rev. Med. HSE* 26: 31, 1974.
- Pollycove, M. e Mortimer, R.: The Quantitative determination of iron Kinetics and hemoglobin synthesis in human subjects. *J. Clin. Invest.* 40: 753, 1961.
- Pollycove, M. e Tono, M.: Studies of the erythron. *Semin. Nuclear Med.* 5: 11, 1975.
- Shih, S.C., Tauxe, & N., Fairbanks, V.F. e Taswell, H.F.: Urinary Excretion of ^{51}Cr from labeled Erythrocytes. An index of erythrocyte Survival. *Jama* 220: 814, 1972.
- Van Kampen, E.J., Reinkingh, W.A. e Heerspink, W. ^{51}Cr Uptake by Erythrocytes. *Kinetic Studies Clin. Chim. Acta* 13: 52, 1966.
- Wahner-Roedler, D.L., Fairbanks, V.F., e Linman, J.W.: Cobalt excretion test as index of iron absorption and diagnostic test for iron deficiency. *J. Lab. Clin. Med.* 85: 253, 1975.
- Willey, J.S.: Red cell survival studies in hereditary spherocytosis. *J. Clin. Invest.* 49: 666, 1970.

Capítulo V

O paciente com anemia

A queda da cifra da hemoglobina abaixo do nível normal, em cada indivíduo, acarreta um decréscimo proporcional na capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue. Quando esta queda é moderada a única manifestação observada é o aparecimento de dispnéia, palpitações ou sudorese após exercício físico, em intensidade desproporcional ao mesmo. Uma queda maior, determinando franca anemia, torna estes sintomas mais nítidos, sendo com frequência, acompanhados de uma fadiga excessiva até mesmo após pequenos esforços habituais. Já a anemia grave costuma acompanhar-se de dispnéia permanente, tanto durante o exercício, quanto em repouso. O paciente exibe batimentos arteriais visíveis, resultantes do aumento do débito cardíaco e da diminuição da resistência vascular periférica. Há queixa, com frequência, de hipersensibilidade ao frio, consequência de uma menor irrigação cutânea, ocasionada pelo desvio do sangue para regiões onde a circulação do mesmo é imprescindível para a vida. Esta deficiência de irrigação atinge também a circulação esplâncnica, tornando a digestão morosa e determi-

nando inapetência. O paciente também se queixa de fraqueza geral, tonteira e podem ocorrer lipotímias. Surgem: cefaléia, insônia, respiração de Cheyne-Stokes durante o sono, incapacidade de concentração, etc., devidas à perfusão deficiente do sistema nervoso central.

Embora todo este cortejo de sintomas possa ser provocado exclusivamente pela anemia, não é raro que o seu aparecimento indique a adição de mais um componente afetando a oxigenação dos tecidos. Por exemplo, os fenômenos cerebrais descritos são mais próprios da anemia nos indivíduos idosos, cuja circulação cerebral já é deficiente. Igualmente, neste grupo etário a anemia pode determinar angina ou claudicação intermitente, pondo em relevo uma deficiência circulatória até então latente. Como regra geral, pode-se afirmar que o aparecimento de sintomatologia em indivíduos anêmicos, mas cujas cifras de hemoglobinas são superiores a 10 gr, não deriva da anemia, mas sim de uma condição associada que se encontrava em estado virtual, como por exemplo uma insuficiência respiratória obstrutiva ou uma deficiência miocárdica levando à insuficiên-

cia cardíaca. Outro aspecto igualmente importante é a rapidez da instalação do quadro anêmico: quanto mais curto este prazo, menos tempo é disponível para estabelecerem-se mecanismos compensadores, capazes de atenuarem pelo menos parcialmente o quadro clínico. Esta subitaneidade de instalação torna-se particularmente dramática nos casos de anemia aguda, pois nesta condição, ao par da brusca queda da hemoglobina, há deficiência simultânea de massa circulante. Com isto fica comprometido o mecanismo vascular de redistribuição seletiva do sangue para áreas vitais, assim como o mecanismo de adaptação cardíaca à anemia. O estudo da anemia aguda foge ao âmbito dos tratados de hematologia e deve ser procurado no capítulo do choque hipovolêmico, nos compêndios sobre medicina de urgência.

A intensidade da anemia não é, por vezes, fácil de precisar ao simples exame físico: a espessura e a riqueza da melanina da pele, assim como o seu grau de irrigação, têm uma grande influência na coloração cutânea. Também a quantidade anormal de líquidos subcutâneos na síndrome nefrótica ou no mixedema podem influenciar esta tonalidade. Por isto, os melhores locais para avaliar o nível de hemoglobina são as conjuntivas e as mucosas, cujos revestimentos são mais constantes, e as variações de fluxo sanguíneo menos acentuadas. Todavia, cuidados especiais devem ser tomados em relação a problemas de patologia local que modifiquem a coloração da mucosa examinada. Um bom controle, nestes casos, é o exame da palma da mão, desde que não haja deficiência de circulação acral. O paciente com anemia crônica em geral não apresenta taquicardia, pois a acomodação circulatória determina um aumento do débito cardíaco sistólico. A presença de taquicardia geralmente indica uma anemia de instalação aguda, com deficit de volume sanguíneo ou patologia associada: presença de insuficiência do próprio músculo cardíaco ou aumento das necessidades teciduais de oxigênio causado por processo inflamatório.

Deteção da anemia — do ponto-de-vista hematológico, a presença de anemia pode ser estabelecida quando se encontra uma concentração de hemoglobina inferior a 2 desvios padrões da média normal para a idade ou o sexo do paciente. Já sob um enfoque fisiológico, a anemia seria definida como uma condição em que o fornecimento de oxigênio aos tecidos processa-se de modo inadequado, devido à deficiência de hemoglobina disponível (Erslev). Com uma certa frequência, a primeira definição não perfaz os critérios adotados na definição fisiológica devido aos seguintes fatores: 1) dificuldade de estabelecer o valor normal para uma determinada população; 2) concentrações diferentes de O_2 no ar ambiente; 3) modificações cardio-pulmonares; 4) modificações metabólicas; 5) modificações na posição da curva de dissociação do oxigênio. Como exemplo da importância da definição fisiológica, pode ser apontado o problema da criança com doença cardíaca e com deficiência de ferro. O achado de um hematócrito de 40% deve ser interpretado como anemia a ser corrigida. Como exemplo oposto, indivíduos com hipometabolismo devido à desnutrição ou ao hipotireoidismo podem apresentar hematócritos de 25%, compatíveis com o transporte de oxigênio necessário aos seus tecidos. Aliás, a impossibilidade de medir as necessidades teciduais de oxigênio constitui grave deficiência da metodologia atual. Seria o método ideal para determinar ou não a existência de uma hipóxia tecidual real. O exame que permite uma idéia mais próxima da real eficiência com que os tecidos estão sendo oxigenados é a medida da determinação da tensão média do oxigênio venoso, cujo valor no homem e nos mamíferos superiores é de cerca de 40 mm G Hg.

Este problema do reconhecimento dos pequenos graus de anemia tem uma importância maior do que aparenta à primeira vista. Se o mesmo ficasse restrito à simples demonstração desta deficiência, para sua eventual correção, sua importância seria apenas relativa, pois os mecanismos de compensação permitem o mais das vezes uma vida adequada com

estas cifras. Mas, na realidade, a demonstração da existência de uma anemia, por pequena que seja, tem um alcance clínico muito maior: muitas vezes o pequeno grau de desglobulização observado pode ser o primeiro sinal de uma doença grave, como neoplasias, insuficiência renal ou disfunção endócrina. Por tudo isto, é fundamental o reconhecimento precoce de um estado anêmico e mais uma vez deve-se enfatizar que a anemia, a mais comum das manifestações hematológicas, não é uma doença: é apenas um sinal. Procedendo à sua caracterização e classificação correta chega-se à sua etiologia. E este é o único meio para efetuar uma terapêutica racional e não se limitar a tratar um sintoma e deixar a causa subjacente evoluir. Após estas noções preliminares, serão abordados os dados essenciais de anamnese e de exame físico necessários à análise de um paciente anêmico.

História clínica — são quesitos fundamentais na história de um paciente anêmico: a existência de perda sangüínea, a idade, sexo, raça e ocupação, a história dietética, a utilização habitual de drogas, a rapidez com que se iniciaram os sintomas, a existência de sintomas prévios e a de sintomas associados.

Perda sangüínea — a perda de sangue pode assumir três feições principais: a) hemorragia aguda, com uma substancial perda de sangue; b) sangramento crônico, que pode ser contínuo ou intermitente e que muitas vezes é ignorado pelo paciente (sangramento oculto); c) combinação de ambas as formas: pacientes com um sangramento crônico, no qual sobrevêm episódios francamente hemorrágicos.

A *perda aguda de sangue*, seja por hematêmese e melena, por epistaxis, metrorragia, hematúria ou hemoptises, sempre alarma o paciente e leva-o a procurar o médico. Quando a perda digestiva somente se exterioriza pela emissão de fezes negras, esta anormalidade pode passar despercebida ao paciente, que deve ser sistematicamente inquerido a respei-

to. O mesmo, no que se refere ao volume, aplica-se à menorragia, que é muitas vezes subestimada pelas pacientes e representa um fator da maior importância no desencadeamento de anemias hipocrônicas. Uma cuidadosa avaliação do fluxo catamenial deve ser procedida junto à paciente: geralmente, fluxo importante após o 2º dia do menstro, especialmente quando há emissão de coágulos, indica perda excessiva.

A perda de *sangue oculto* praticamente sempre tem origem na luz intestinal. Por isto, sempre que não houver uma história de perda sangüínea claramente referida, é essencial efetuar um questionário dirigido a sintomas gastrointestinais. As lesões que com mais frequência determinam anemia como manifestação clínica prevalente são a hérnia gástrica hiatal, os carcinomas gástrico e cecal, diverticulose intestinal e infestação parasitária. Pirose postural pós-prandial, sobretudo após ingestão de bebidas gasosas, acompanhada ou não de sensação de plenitude pós-prandial e de desconforto epigástrico, é queixa muito comum em pacientes portadores de hérnia hiatal. Este diagnóstico deve ser considerado como de alta probabilidade se o paciente é obeso, encontra-se em bom estado geral e é do sexo feminino acima de 40 anos. Por outro lado, o carcinoma gástrico deve ser suspeitado quando há anorexia, emagrecimento, dor ou desconforto epigástrico, digestão difícil e sobretudo perda de peso. O carcinoma do ceco e do colon ascendente costuma ser oligossintomático, dando por vezes apenas modificações dos hábitos digestivos; por vezes sua única tradução clínica é a própria anemia. Outras causas de anemia, sem sintomatologia clínica exuberante, são as infestações parasitárias e a existência de divertículos. Por isto toda anemia creditada a uma perda crônica de sangue necessita de reiterados exames de fezes e, na sua normalidade, de uma cuidadosa avaliação radiológica e endoscópica do aparelho digestivo. E mesmo com estes cuidados é possível que uma manifestação hemorrágica digestiva, responsável por um quadro de anemia hipo-

crômica com presença de sangue oculto positivo nas fezes, não seja demonstrável radiologicamente: tratam-se, possivelmente, de divertículos ocultos aos Raios X.

O tipo de anemia conseqüente ao sangramento depende da freqüência com que este ocorre, assim como de sua abundância. Igualmente importante é a existência de tratamentos concomitantes. Geralmente os pacientes que apresentam perdas sangüíneas volumosas, de origem digestiva, são tratados com reposição transfusional e não apresentam em geral anemia crônica. Os pacientes que sangram em cavidades orgânicas ou nos tecidos reaproveitam o ferro e não evoluem para a anemia crônica por deficiência deste elemento. Já nos transtornos menstruais, e nas outras condições que determinam perdas sangüíneas externas pequenas e repetidas, surge gradualmente exfoliação de ferro, com a conseqüente anemia hipocrômica. Os sangramentos ocultos do aparelho digestivo determinam quase que inevitavelmente uma anemia hipocrômica. A presença desta obriga, na ausência de sangramentos visíveis, a um estudo cuidadoso do tubo digestivo, com todos os meios semiológicos disponíveis.

É comum, na história dos pacientes com anemia crônica, o relato de remissões após administração de ferro e recaída tão logo o mesmo é interrompido. Uma história deste tipo indica a existência real de anemia ferropriva, mas cuja razão etiológica foi negligenciada. Por outro lado, pacientes que receberam ferro de modo adequado e não apresentaram melhora não devem, com grande probabilidade, ser portadores de anemia ferropriva.

Alguns sintomas relatados pelo paciente podem ser relacionados com a hipossiderose, independente da anemia: presença de unhas extremamente frágeis, por vezes côncavas, ao invés de convexas (coiloniquia); cabelos frágeis e ásperos; presença de disfagia alta (síndrome de Plummer-Vinson). São sintomas presuntivos de carência marcial, mas não indicativos de sua causa.

Idade e sexo — no recém-nato, as causas mais comuns de anemia são a doença hemolítica por iso-imunização materno-fetal e as hemorragias intra-uterinas. No período de amamentação, a causa mais usual é a carência alimentar de ferro. Neste período também defeitos congênitos podem tornar-se sintomáticos: esferocitose, talassemia e hemoglobinopatias. Após os 18 meses até a adolescência as causas são muito variáveis, sendo de longe a mais importante em nosso meio a parasitose intestinal. A idade de 4 anos representa o período de maior incidência de leucemias na infância. Após a adolescência e até a idade de 40 anos, as anemias são observadas com mais freqüência nas mulheres e se prendem a problemas de meno-metrorragias ou de gestação. Após a idade de 40 anos, o paciente anêmico é suspeito, em primeiro lugar, de ser portador de uma condição maligna, que obviamente não pode ser excluída nos períodos etários anteriores, quando apenas é menos freqüente. Também após a quarta década deve ser investigada a anemia perniciosa, muito rara entre indivíduos jovens. Finalmente, nos indivíduos geriátricos as doenças malignas são também prevalentes, especialmente o carcinoma de próstata; nesta idade não deve, da mesma forma, ser esquecido o mieloma múltiplo, que às vezes oculta-se sob uma insuficiência renal. Jamais devem ser aceitas, no indivíduo idoso, explicações vagas para a anemia, como "esgotamento da medula", etc., condições estas existentes apenas na fantasia de alguns médicos.

Raça — qualquer indivíduo em nosso meio, potencialmente mestiço, pode ser portador de uma hemoglobinopatia, especialmente a anemia falciforme. Igualmente, pacientes cujos progenitores provêm de região mediterrânea, especialmente do sul e do Vale do Pó na Itália, da Grécia, da Síria ou do Líbano, podem ser portadores de talassemia. Estes indivíduos podem apresentar também deficiência de glicose-6-fosfato-deshidrogenase.

Ocupação — a profissão do indivíduo

pode determinar exposição a agentes hemotóxicos: mecânicos, pintores, trabalhadores em postos de distribuição de combustíveis e solventes. Em nosso meio, o hábito de alguns mecânicos de aspirar gasolina com a boca para fazer sifão é particularmente nocivo. Por vezes, a exposição a agentes tóxicos não se restringe somente aos profissionais: muitas vezes é motivada por "hobbies", os quais devem ser cuidadosamente inquiridos. Igualmente, não é rara a fobia de certas donas de casa a insetos banais, que as levam a transformar o interior de seus lares em aerosóis permanentes, com inseticidas e aromatizantes vendidos sob a forma de "spray", todos contendo compostos aromáticos voláteis, de potencial mielotóxico desconhecido e de composição não revelada, por motivo de segredo industrial. Já a exposição a agentes ionizantes, importante no início de seu uso, determinando graves anemias aplásticas, como nos operários que pintavam mostradores luminosos de relógios, é rara atualmente devido ao cuidado dispensado às substâncias radioativas. Sob este ponto-de-vista, resta apenas o perigo da exposição ao radio diagnóstico, cujo potencial cumulativo na determinação de mutações celulares permanece desconhecido.

História medicamentosa — o hábito de ingerir medicamentos é extremamente popular em nosso meio. Por isto, o paciente deve ser inquirido sobre a automedicação, praga extremamente difundida entre povos no estágio cultural do nosso. Entre os medicamentos mais importantes devem ser ressaltados os antibióticos, especialmente o cloranfenicol, os anti-inflamatórios não esteróides, o ácido acetil-salicílico, os anticonvulsivantes, as sulfamidas. Assume também cada vez mais importância o uso, por vezes indiscriminado, pela classe médica de quimioterápicos ditos anti-neoplásicos, na verdade citostáticos de amplo espectro celular sobre as células com potencial mitótico de todo organismo.

História familiar — este aspecto é particularmente importante no que se refere às anemias hemolíticas congênicas, como

a esferocitose e as hemoglobinopatias. É igualmente fundamental para o diagnóstico das talassemias. Outro capítulo das hemopatias em que a história familiar é fundamental para o diagnóstico é o que se refere às doenças hemorrágicas, especialmente os defeitos da coagulação.

Rapidez da instalação dos sintomas — há uma relação linear entre a severidade dos sintomas e a rapidez com que se instalaram. Um paciente com sangramento crônico pode atingir níveis de 4 g de hemoglobina sem maiores queixas e desconforto. Já outro paciente, com sangramento importante, pode apresentar numerosas queixas e grande desconforto com uma cifra de hemoglobina de 9,0 g. O achado de um paciente adulto intensamente anêmico e bem compensado do ponto-de-vista circulatório indica uma anemia de instalação muito lenta, como nos casos de perda sangüínea crônica, anemia perniciosa, aplástica ou devidas a processos hemolíticos crônicos. Sintomas muito proeminentes, por outro lado, são indicativos de processo de instalação aguda, como os ocasionados por perda rápida de sangue, hemólise súbita ou a anemia de instalação rápida que acompanha a leucemia aguda.

Sintomas prévios — história de anemia crônica, compreendendo período de vários anos, por vezes já demonstrada na infância, sugere fortemente uma anemia hemolítica congênita. Nestes casos, geralmente, o paciente já foi medicado com vários hematínicos sem sucesso e por vezes já foi transfundido. Este tipo de história é encontrada nas hemoglobinopatias, esferocitose familiar, talassemias e nas hemoglobinúrias crônicas. Nestas condições, e em especial na hemoglobinúria paroxística noturna, a descrição de urinas escuras é diagnóstica.

A anemia por deficiência de ferro pode persistir por vários anos, com períodos de melhorias transitórias por ocasiões de tratamentos efetuados com hematínicos. Como quase sempre são tratados com remédios contendo numerosos hematínicos em doses insuficientes ("Shot-guns", de Wintrobe), os resulta-

dos obtidos são passageiros, com recaída da anemia.

Das condições congênitas, a que oferece uma história mais definida é a talassemia, em suas formas mínimas. Como se exterioriza como uma anemia hipocrômica, o paciente já recebeu numerosos cursos de ferro, por vezes até parenteral, sem sucesso. Há relato de nítido agravamento durante a gravidez, quase sempre levando a reposições transfusionais ao término da gestação.

Sintomas associados — 1) *perda de peso*: a perda de peso em paciente anêmico é sinal de alarme. Se não é explicado de modo convincente por dieta restritiva voluntária, anorexia psicogênica ou existência de vômitos crônicos ou diarreias, deve ser considerada como sinal de malignidade subjacente até prova em contrário. Além das condições neoplásicas, acompanham-se de perda de peso as anemias observadas em casos de infecções crônicas, como a endocardite bacteriana, a tuberculose, micoses sistêmicas, em portadores de insuficiência renal crônica e nas hepatopatias. 2) *dores ósseas*: o paciente jovem com dores ósseas e anemia é provável portador de leucemia aguda. A condição pode ser confundida, porém, com o neuroblastoma, a doença de Letterer-Siwe, osteomielites, certas formas de febre reumática e, muito especialmente, com as síndromes dolorosas ósseas da anemia falciforme. A anemia e dor óssea no adulto também levanta a suspeita de leucemia, mas podem igualmente, ser devidas aos carcinomas metastáticos e ao mieloma múltiplo.

As dores ósseas por vezes são confundidas, pelo paciente e pelo médico, com dores articulares. A recíproca é igualmente verdadeira. Por isto, algumas vezes, quadros de leucemia aguda na infância simulam a febre reumática. Nos jovens é preciso lembrar também, sobretudo em pacientes do sexo feminino, a possibilidade de artralgia e anemia consecutiva ao lupus eritematoso. Também a artrite reumatóide infantil, a doença de Still, pode ocasionar um quadro anêmico-articular de distinção por vezes di-

ficil das leucemias. Manifestações articulares gotosas, geralmente compondo quadros atípicos, são vistas com frequência nas condições mieloproliferativas crônicas. 3) *Hemorragias e equimoses* — referência, por parte de um paciente anêmico, da ocorrência de hemorragia ou manifestações purpúricas, petequiais ou equimóticas, sugere imediatamente um comprometimento extenso da medula óssea, atingindo, além da eritropoiese, a trombocitopoiese. Isto pode ocorrer nas destruições da medula óssea ou nas infiltrações medulares, cuja forma mais freqüente é a leucemia aguda. A única exceção aceitável a esta regra é quando o volume do sangramento relatado pelo paciente corresponda e explique, de maneira satisfatória, a anemia observada. Nestes casos é muito útil, como dado complementar importante, a observação de uma má acomodação circulatória à anemia, que se instalou de modo súbito pela hemorragia. Mas pode-se guardar como boa a regra de que paciente anêmico-purpúrico, com acomodação circulatória satisfatória, é portador de grave disfunção medular. Se além destes dados é referida a existência de infecções intercorrentes, o diagnóstico desta disfunção é praticamente certo. 4) — *Manifestações cutâneas* — o relato de prurido obriga a investigar a existência de linfoma em paciente anêmico. O mesmo acontece quando o paciente relata a ocorrência prévia de herpes zoster.

Outros sintomas associados — o relato de diarreia sugere fortemente a existência de estados disabsortivos no paciente anêmico. Muitos e quase todos os sintomas imagináveis podem ser relatados por um paciente enviado para investigar uma anemia obscura. Isto comprova o que já foi dito em capítulo anterior: a anemia é apenas um sinal clínico importante e não uma doença. Todo paciente anêmico deve ser convenientemente investigado por uma rotina, que deve ser selecionada a partir de sua história clínica e de seu exame físico. Para isto, é fundamental que o hematologista ao qual é enviado um paciente anêmico tenha, ao par da

formação técnica de especialista adequada, uma formação de internista igualmente correta.

Exame físico — obviamente, o mais importante dado do exame físico de um paciente anêmico é a palidez. Como já foi acentuado, a palidez depende de fatores vasculares associados, assim como da espessura da pele e de sua riqueza em melanina. Como exemplo de fator vascular pode ser citada a extrema palidez dos pacientes portadores de insuficiência renal grave, frequentemente desproporcional à anemia. Exemplos opostos são observados nos pacientes com “flushing” facial, como na anemia da síndrome carcinóide avançada ou nos pacientes em tratamento por andrógenos. Por isto, é sempre essencial confirmar a coloração cutânea com a das mucosas, ressalva feita à existência de patologias locais irritativas. A cor das mãos, quando quentes, oferece um bom índice de anemia, sobretudo a verificação do pregueamento palmar: quando este persiste descorado ao ser distendido, o paciente quase sempre apresenta hemoglobina em nível inferior a 7,0 g por 100 ml de sangue.

O aspecto geral do paciente é igualmente importante. A turricefalia, acompanhada de sub-icteria, é indicativa de anemia hemolítica. A coexistência de úlcera de perna e, principalmente, de claudicação devida à necrose de cabeça femoral, apontam para a anemia falciforme. O rosto emaciado, marcado por vênulas proeminentes, o abdomen volumoso e edema dos membros inferiores, indicam o cirrótico. O portador de anemia perniciosa é quase sempre um indivíduo com mais de 50 anos, caucasiano, pálido mas com um tom amarelo cutâneo próprio, de tonalidade citrina, denominado “cerúleo”. Indivíduo estático, com resposta mental tardia, voz roufenha, de aspecto infiltrado, indica o mixedema. Paciente francamente dispnéico, revela insuficiência cardíaca ou respiratória associada. Paciente exibindo nódulos gotosos, pálido, sugere processo mieloproliferativo crônico, especialmente a metaplasia mieloide.

Após estes pequenos lembretes preliminares, que dependem, na prática, da larga experiência de “ver” pacientes, serão revistas as situações mais frequentemente encontradas no exame físico de um paciente anêmico, com as suas implicações diagnósticas.

Palidez sem outros achados físicos anormais — na infância, em presença de uma criança bem nutrida e pálida, com exame físico inexpressivo, deve-se pensar sobretudo em anemia ferropriva carencial, principalmente quando se trata de lactente. No adulto este conjunto somente é encontrado na anemia perniciosa.

Palidez com icterícia — quando é constatada a existência de anemia com icterícia, mesmo mínima, a primeira hipótese deve ser anemia hemolítica. A única exceção é o caso de anemia com importante eritropoiese ineficaz, como na anemia perniciosa, em que pode ser encontrada uma sub-icterícia devida à degradação dos precursores do eritrócito, destruídos na medula óssea, mas já parcialmente hemoglobinizados. A icterícia das condições hemolíticas apresenta coloração própria (“rubínica” dos antigos autores alemães) e raramente é muito intensa. Caracteristicamente é acolúrica, jamais a urina manchando a roupa: esta apresenta-se apenas um pouco mais escura, pela maior eliminação de urobilinogênio que deriva do ciclo êntero-hepático. A presença de urina que mancha as vestes do paciente praticamente exclui a anemia hemolítica ou indica existência de complicação. Deve ser lembrado, entretanto, que a cor intensa das hemoglobínúrias, constituída principalmente por meta-hemoglobina, pode manchar a roupa, desviando não poucas vezes o diagnóstico de um processo hemolítico para uma afecção hepato-biliar inexistente. Nestes casos, a questão pertinente ao horário pode esclarecer o diagnóstico: na hemoglobínúria paroxística noturna, a menos infreqüente das hemoglobínúrias, a urina escura é emitida pela manhã, ao acordar.

O achado de uma esplenomegalia em paciente com sub-icterícia acolúrica pra-

ticamente confirma o diagnóstico de anemia hemolítica. Do mesmo modo afasta, no adulto, a anemia falciforme. A presença de sub-icterícia, anemia e esplenomegalia em negro indicam a existência de outra hemoglobinopatia, sendo a mais comum em nosso meio a associação SC.

Palidez e esplenomegalia sem icterícia — a combinação de anemia e esplenomegalia é vista numa série de condições hematológicas, especialmente nas síndromes mielo e linfoproliferativas. Raramente, condições invasivas do esqueleto determinam esplenomegalias, como a carcinomatose esquelética de origem prostática ou mamária, como exemplos mais freqüentes. Nestes casos, o baço apresenta atividade hemopoiética metaplástica e o sangue é caracteristicamente leuco-eritroblástico. O mesmo pode suceder no mieloma múltiplo, mas muito raramente. Talvez a forma mais comum de esplenomegalia em nosso meio seja de origem esquistosomótica, com anemia secundária à sequestração esplênica e à perda sangüínea provocada pela hipertensão portal. Outras condições que apresentam esplenomegalias de dimensões pequenas ou médias, como a endocardite bacteriana, a síndrome de Felty, etc., apresentam entretanto um cortejo de outros sintomas igualmente importantes para serem analisados neste tópico, onde seriam incluídas de modo inteiramente artificial.

Palidez e púrpura — este importante item já foi convenientemente analisado a propósito da história clínica do paciente. Resta acrescentar os dados fornecidos pelo exame clínico. O primeiro refere-se à própria púrpura: se a lesão purpúrica apresenta-se como um nódulo, de pequenas dimensões, mas nitidamente palpável sob a textura cutânea, isto é indicativo de lesão vascular; trata-se de arterite. Sua presença com anemia é encontrada em colagenoses, na "púrpura fulminans" e na coagulação intravascular disseminada, especialmente nos casos determinados por riquetsias. Por outro lado, a púrpura de origem trom-

bocitopênica nada revela à palpação. Nestes casos, o achado de infiltrações viscerais é extremamente importante. Assim, a presença de uma esplenomegalia praticamente exclui a púrpura trombocitopênica imunológica, também dita idiopática. O achado de um baço palpável, sobretudo quando acompanhado pela presença de adenomegalias, é praticamente diagnóstico de condição citoproliferativa, seja de origem medular ou ganglionar. A combinação de palidez, púrpura e sub-icterícia sugere a existência de síndrome de Evans, a qual é uma anemia hemolítica e púrpura de origem imunológica.

Febre, pulso e pressão arterial — paciente anêmico e febril é sempre suspeito de ser portador de doença maligna, especialmente quando também apresentar aumento de sudorese, principalmente à noite. É uma associação encontrada freqüentemente nos linfomas e em alguns casos de leucemia. Menos freqüentemente, alguns carcinomas podem determinar esta tríade. A anemia dos processos sépticos sempre exibe no hemograma presença de granulações tóxicas e corpúsculos de Döhle nos neutrófilos, que não são encontrados no sangue dos pacientes com linfoma. Raras vezes são encontrados pacientes febris e anêmicos em consequência de mononucleose infecciosa, compondo um quadro que muito se assemelha ao das hemopatias malignas. O próprio exame de sangue, que constata a existência de anemia, já demonstra também a existência de linfócitos com citoplasma hiperbasófilo, característicos da condição. E a anemia, nestes casos, é hemolítica.

Presença de taquicardia persistente, mesmo na ausência de uma anemia intensa, pode também ser manifestação hipermetabólica determinada por linfoma. Situações semelhantes podem ser vistas em outras condições malignas ou pela coexistência de infecção.

A presença de hipertensão em paciente anêmico sugere a existência de insuficiência renal como agente etiológico. Raramente a insuficiência renal é

encontrada em pacientes normotensos: uma destas exceções é a insuficiência renal determinada pelo mieloma múltiplo.

Fâneros e pele — queda dos cabelos, das sobrancelhas e dos pêlos axilares é vista com frequência no mixedema, no qual a textura da pele torna-se grossa e áspera. Na hipossiderose, o cabelo torna-se fino e quebradiço e as unhas tornam-se quebradiças e estriadas, chegando em graus extremos a compor o aspecto da coiloniquia, em que se apresentam com concavidade voltada para o exterior, no lugar da habitual convexidade e frequentemente descamam em finas camadas.

Ausência de crescimento das unhas e estrias hipercoreadas são vistas em pacientes submetidos a tratamento citotático (Baserga). O leito ungueal é um local excelente de observação das teleangiectasias de Rendu-Osler, assim como a cavidade oral.

Além da púrpura, o exame cuidadoso da pele revela inúmeros achados diagnósticos. Como já foi dito, no mixedema a pele é grossa e áspera e na carência de ferro é seca e fina. O achado de escoriações secundárias ao prurido, sugere a presença de linfoma, assim como a presença de cicatriz de herpes zoster. Infiltrações específicas, de caráter nódulo-papular, podem ser vistas nas leucemias, especialmente monocíticas e promielocíticas, nos linfomas e na amiloidose. Na doença de Sézary é encontrada uma eritrodermia difusa. Lesões exfoliativas difusas podem ser vistas nas leucemias agudas e na fase pré-tumoral da micose fungóide. Lesões "em borboleta" são vistas nas faces dos pacientes portadores de lúpus eritematoso disseminado. Presença de aranhas vasculares e de eritema palmar são indicativos de disfunção hepática grave, como a cirrose ou a infiltração linfomato-sa difusa do fígado. Áreas de hiperpigmentação em torno da boca e nas mãos sugerem a síndrome de Peutz-Jeghers (polipose intestinal). Presença de úlcera de perna é muito sugestiva de anemia falciforme, sobretudo em paciente negro. Na ausência de úlcera, sua cicatriz, comparada à escara causada por queimadura de cigarro, quase sempre é encontrada.

A presença de múltiplas punções venosas indica o toxicômano, com sua frequente possibilidade de endocardite bacteriana. A presença de numerosas infecções cutâneas é vista nas deficiências imunológicas, tanto congênitas, quanto adquiridas, estas observadas nos linfomas e nas gamopatias.

Pacientes que foram previamente tratados podem exibir manifestações cutâneas conseqüentes. O achado mais comum é o de manchas nas regiões glútea ou escapular devidas às injeções intramusculares de ferro, que conferem um colorido bronzeado indelével. O mesmo pode ser visto no antebraço, conseqüente ao escape pára-venoso de injeções venosas de ferro.

Manifestações oculares — além de ser o local mais apropriado para avaliar a anemia e a icterícia, o exame do olho fornece outras informações valiosas no estudo do paciente anêmico. A presença de petéquias ou hemorragia subconjuntival é um destes dados. A denominada pingécua pode ser vista na doença de Gaucher. A constrição unilateral da pupila é observada na síndrome de Horner. A protopse unilateral é característica de leucemias e linfomas com depósito retro-ocular. É também vista no neuroblastoma. A infiltração das glândulas lacrimais é vista na síndrome de Mikulicz, que pode ser conseqüente à infiltração linfomatosa.

O *fundo de olho*, exame indispensável no paciente anêmico, pode revelar as modificações características de doença renal hipertensiva, os corpos citóides do lúpus eritematoso e sobretudo manifestações purpúricas. Destas, a mais comum é o achado de hemorragia em chama de vela, pré-retiniana. A presença de centro branco indica origem leucêmica da manifestação. A hemorragia do fundo de olho é mais frequente na leucemia blástica do que na púrpura trombocitopênica, parecendo que seu mecanismo se deve mais ao problema da leucostasia do que mesmo ao da trombocitopenia isolada. O achado simultâneo de edema de papila favorece ainda mais o diagnóstico de leucemia (meningopatia leucótica).

Na anemia falciforme o fundo de olho é muitas vezes característico, com uma extrema tortuosidade das veias (ver Capítulo IX). Na síndrome de hiperviscosidade do mieloma múltiplo ou da doença de Waldenström, as veias apresentam-se segmentadas, com o aspecto de "chouriço". Na púrpura hiperglobulinêmica encontram-se manifestações hemorrágicas sem modificações arteriolares.

Cavidade oral — a presença de estomatite angular é encontrada com frequência na anemia ferropriva, assim como na arriboflavinose. A *hipertrofia da gengiva*, na ausência de gestação ou de uso de anti-convulsivante, é característica das leucemias agudas, especialmente mielo-monocíticas ou monocíticas. As outras manifestações gengivais dependem basicamente da presença de dentes e de seu estado de conservação. O paciente edentado exibe poucas manifestações gengivais, exceto o aparecimento de petéquias. Já o paciente portador de dentes, sobretudo em mau estado de conservação, exibe com frequência gengivorragia e zonas de necrose peri-dentária. A primeira é comum à púrpura trombocitopênica de qualquer origem. A segunda é encontrada na agranulocitose. Ambas são encontradas na leucemia aguda, que determina simultaneamente púrpura e agranulocitose, além de anemia. As exulcerações agranulocitóticas revestem-se de um aspecto próprio, necrótico, sem formação de pus. Quase sempre exalam odor fétido. A par destas lesões, estes pacientes exibem com frequência, a coexistência de super-infecções, das quais a mais frequente deve-se à *Candida*. Isto é visto sobretudo nos pacientes tratados com citostáticos ou corticóides, cuja deficiência granulocítica é agravada por uma imunossupressão farmacológica.

O *exame da língua* é particularmente importante nos pacientes anêmicos. A língua lisa e cor de fucsina compõe o quadro de glossite de Hunter, característica da anemia perniciosa. Na experiência do autor, a maioria dos pacientes somente exibe uma língua despapilada, sem modificação de cor. O paciente com

anemia ferropriva também exibe língua despapilada, mas com um predomínio nos bordos, persistindo a área central com papilas. A língua pode ser sede de exulcerações, petéquias, equimoses, infecções e superinfecções, como o resto da cavidade oral. Geralmente, as lesões ulceradas surgem nas regiões em que a língua encontra-se em contato com dentes mal conservados ou próteses.

Grandes hipertrofias tumorais amigdalíneas, geralmente assimétricas, podem ser vistas, ocasionalmente, nos linfomas linfocíticos. Por outro lado, no paciente portador de hemopatias, as amídalas podem ser acometidas de infecções ou superinfecções. Apenas esta condição é raramente vista, possivelmente pela raridade com que se observam pacientes portadores de amídalas atualmente.

Manifestações cardiovasculares — a anemia determina um débito cardíaco elevado em repouso. Isto manifesta-se, clinicamente, por um estado hipercinético. Estas alterações geralmente ocorrem quando a hemoglobina cai a menos de 7 g por 100 ml. Esta sintomatologia é corrigida integralmente pela correção da anemia.

Deve ser enfatizado que, geralmente, existe uma excepcional adaptação à anemia que se instala de modo crônico, e a sintomatologia somente é provocada pelo exercício físico ou pela rara eventualidade do paciente ser enviado a locais de grande altitude. Os sintomas mais usuais são a dispnéia e a fadiga, raramente observadas quando o paciente encontra-se em repouso. A presença de dispnéia, ortopnéia ou de edemas periféricos são sugestivos de coexistência de insuficiência cardíaca congestiva. Relato de dor anginal indica sempre a coexistência de doença estrutural coronariana.

São numerosíssimos os sinais físicos circulatórios observados na anemia. A pressão arterial pode ser normal, mas com frequência apresenta-se alargada, com um moderado aumento da pressão sistólica e uma queda da pressão diastólica, cujos batimentos podem ocasionalmente ser ouvidos até a cifra zero do esfigmomanômetro. Este achado exprime

um maior débito cardíaco, associado com menor resistência periférica. Sopros sistólicos são audíveis com frequência nas artérias carótidas, sub-clávias e femurais. Ruídos venosos são auscultados com frequência nas crianças portadoras de anemias, embora o mesmo possa ser observado, às vezes, em crianças normais.

O precórdio geralmente exhibe batimento visível. O aumento do ventrículo esquerdo pode ser demonstrado pelo deslocamento do ictus para a esquerda e para baixo. Tanto a primeira quanto a segunda bulha são ruidosas e há com frequência um desdobramento fisiológico da segunda bulha. O galope atrial ou ventricular são comuns. Porém, quando há taquicardia, somente é possível ouvir uma única bulha diastólica.

Os sopros são quase sempre presentes, sistólicos e de tom surdo e suave, audíveis principalmente na base do coração. Caracteristicamente não se propagam, o frêmito raramente é palpado e os sopros podem ser classificados em grau II e III. Em alguns casos, o sopro pode ser auscultado em todo o precórdio. Sua origem deve-se provavelmente a um aumento da velocidade do fluxo sanguíneo através das válvulas mitral e tricúspide, durante a diástole. Caracteristicamente não há estalido de abertura, o que serve para distinguir dos sopros ocasionados por lesões orgânicas valvulares. Um sopro de tonalidade mais alta, pansistólico, pode também ser auscultado no apex, o qual pode ser confundido com regurgitação mitral orgânica. Este tipo de sopro é encontrado geralmente nos casos de grande dilatação ventricular esquerda com disfunção nos músculos papilares e a resultante incompetência valvular. Toda esta soprologia, por vezes, compõe um quadro de diagnóstico difícil, que necessita de todos os meios auxiliares cardiológicos para excluir uma lesão valvular associada. Isto é visto muito em particular na anemia falciforme.

É desnecessário salientar que todos estes sinais e sintomas diminuem ou desaparecem com a correção da anemia, pois constituem na realidade expressões "funcionais" do estado anêmico.

Torax — dores localizadas, deformidades ou fraturas no esqueleto torácico são muito sugestivas, especialmente no indivíduo idoso, de invasão esquelética por mieloma ou carcinoma. A dor esternal determinada pela pressão digital é muito frequente nas leucemias agudas, embora não tenha qualquer valor se só é encontrada na porção inferior do esterno. A presença de circulação colateral, especialmente do tipo cava superior, revela a existência de comprometimento mediastinal.

Abdomen — a primeira preocupação no exame do abdome de um paciente anêmico é a demonstração da existência ou não de esplenomegalia. Sobretudo se a suspeita é de malignidade, o achado de um baço aumentado constitui um verdadeiro "divisor de águas": sua presença aponta para o diagnóstico de uma condição linfó ou mieloproliferativa; sua ausência sugere mais a presença de um processo maligno não hematológico, embora em alguns casos avançados de carcinomatose esquelética possa ser observada esplenomegalia resultante da metaplasia mielóide secundária. De qualquer maneira, o achado do baço deve ser confirmado pela nefrotomografia ou pela urografia excretora, pois muitas vezes um tumor renal ou para-renal mimetiza de modo perfeito uma esplenomegalia.

O achado de uma hepatomegalia isolada em paciente anêmico obriga à investigação diagnóstica de rotina das causas de aumento isolado deste órgão. Deve ser sempre lembrado que os hepatomas, com frequência, não determinam anemia, mesmo em estágios avançados; o mesmo é verdade para alguns tumores renais.

A presença de outras massas abdominais pode levar ao diagnóstico correto da anemia, como por exemplo a presença de massa epigástrica em carcinoma do estômago. Em relação à existência de massas ganglionares retroperitoneais nos linfomas, estas são raramente palpáveis, mesmo quando já muito volumosas, como tem sido demonstrado modernamente pela linfangiografia: linfangiogramas grosseiramente comprometidos não

apresentam, com frequência, achados ao exame físico.

A presença de ascite no paciente anêmico deve ser correlacionada com outros dados do exame físico. Caso constitua um achado isolado, é sugestiva de tuberculose ou de malignidade, seja carcinoma ou linfoma. Mas neste último caso, com frequência também são encontradas adenomegalias ou baço palpável.

Recto — o exame do reto é imprescindível no paciente portador de anemia determinada por perda sangüínea. Com muita frequência a causa aí é encontrada, e tanto pode ser constituída por hemorróidas ou polipos, quanto por um carcinoma.

Genitalia — o exame ginecológico faz parte da rotina do paciente anêmico, podendo visualizar causas de sangramento local, como polipos cervicais, como demonstrar a presença de miomas ou de malignidades genitais.

Membros — a presença de edema unilateral é por vezes o único sinal de massa ganglionar retroperitoneal, impedindo a drenagem venosa e ganglionar do membro. Da mesma forma, a presença de edema na cintura pélvica, atendo-se às porções proximais dos membros inferiores, é indicativa de comprometimento do retroperitônio. As deformações articulares, com dedos em fusão da artrite, reumatóide, devem ser corretamente valorizadas, especialmente em mulheres após a menopausa. A presença de tofos gotosos em paciente anêmico sugere ou a presença de uma condição mieloproliferativa, ou uma gota já em fase de nefropatia úrica, com a insuficiência renal e anemia conseqüentes. A presença de sinais neurológicos pode ser encontrada na anemia perniciosa, sobretudo na forma da degeneração medular combinada, cujo sinal mais freqüente é a diminuição da sensibilidade profunda, evidenciada pelo diapasão. Também sinais de neuropatias periféricas, motoras, sensoriais ou combinadas, não raramente constituem a primeira

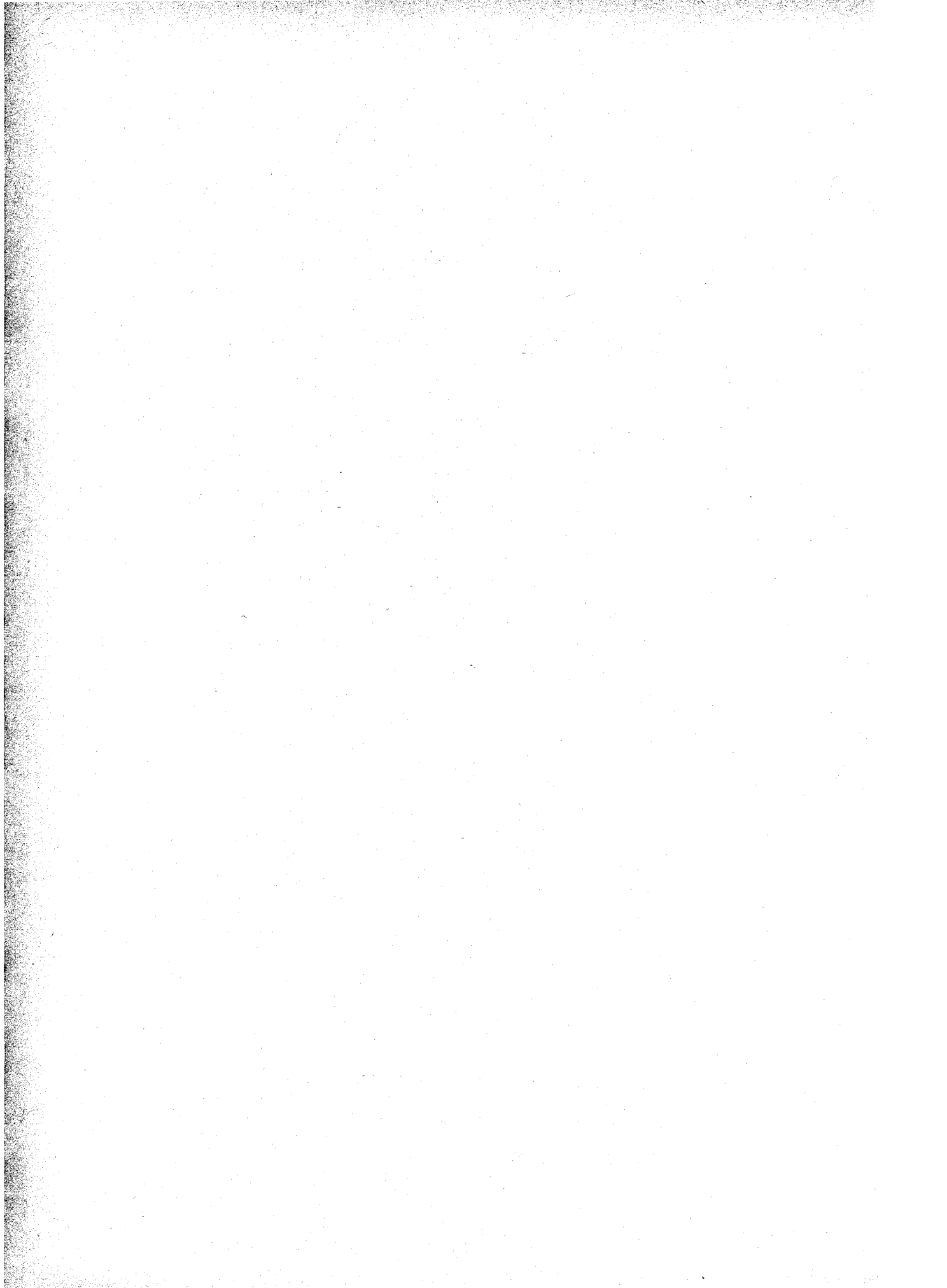
manifestação de hemopatias malignas. A presença de cianose acral e, especialmente, de fenômeno de Raynaud é um sinal muito importante para o diagnóstico das anemias hemolíticas por anticorpos frios. Estas, por sua vez, podem ser sintomáticas de linfomas com gamopatias ou do lúpus eritematoso disseminado. Nestas condições, como nas colagenoses de um modo geral, podem também ser encontradas arterites.

Referências para estudo complementar

(Além dos tratados referidos no Capítulo I, as seguintes monografias e compêndios são muito úteis para um estudo mais pormenorizado dos assuntos abordados neste capítulo):

- Baserga, A.: *Le Leucemie*. Edizioni Pem. Roma. 1972.
- Burket, L.W. e Castigliano, S.G.: *Oral Medicine*. J.B. Lippincott Co. Philadelphia, 1961.
- d'Eramo, N. e Levi, M.: *Neurological symptoms in blood diseases*. Harvey Miller & Mdcalf. London. 1972.
- Forkner, C.E.: *Leukemia and allied disorders*. The Macmillan Co. New York, 1938.
- Girdwood, R.H. (ed.): *Blood disorders due to drugs and others agents*. Excerpta Medica. Amsterdam, 1974.
- Gunz, F. e Baikie, A.G.: *Leukemia* (Third Edition). Grune & Stratton. New York, 1974.
- Hadorn, W.: *De los signos y sintomas al diagnóstico*. Toray Sa. Barcelona, 1967.
- Harley, J.B., Ramanan, S.V. e Stevenson, M.M.: *Hematology case studies, volume 1*. Medical examination Publishing Co. New York, 1973.
- Hughes-Jones, N.C.: *Lectures notes on haematology*. Blackwell Scientific Pub. Oxford. 1970.
- Jepson, J. e Frankl, W.S.: *Hematological complications in cardiac practice*. W.B. Saunders Co. London, 1975. (Esta monografia representa um verdadeiro tratado de "cardiologia hematológica", única no seu gênero).
- Klostermann, G.F., Sudhof, H. e Tischendorf, W.: *El diagnóstico por inspección*. Ed. Científico-Médica. Barcelona, 1965.
- Lehmann, H. e Huntsman, R.G.: *Man's Haemoglobins*. North Holland Publishing Co. Amsterdam, 1974.
- Moraes, J.: *Manifestações orais de doenças sistêmicas*. Rio Gráfica e Editora, 1970.
- Ramos, Jr., J.: *Oncologia Clínica*. Sarvier. São Paulo, 1974.

- Schwartz, S.O., Hartz, W.H. e Robbins, J.H.: Hematology in Practice. McGraw Hill Book Co. New York, 1961.
(Muito do presente capítulo foi baseado nesta excelente hematologia clínica, infelizmente não reeditada).
- Spain, D.M.: Complications of modern medical practices. Grune & Stratton, New York, 1963.
- The Medical Clinics of North America: Clinical Signs of Blood Disease. W.B. Saunders Co. Philadelphia. Volume 57/Number 2, March 1973.
- Waldenström, J.: Mieloma múltiplo. Ed. Científico-Médica. Barcelona, 1973.



Capítulo VI

O metabolismo do ferro e as anemias hipocrômicas

Como já foi visto, a hemoglobina é constituída de uma parte variável, as globinas e de uma parte inalterável, o heme, que constitui o núcleo prostético do pigmento respiratório. O heme é constituído por quatro núcleos pirrólicos, que compõem a molécula da porfirina e de um átomo de ferro. Como assinala Lehmann, a hemoglobina, tal como existe na natureza nos dias atuais, representa o produto final de um enorme período de evolução, que resultou num produto adaptado de uma maneira soberba às variadas e especializadas funções da vida

animal, mesmo em suas formas bem primitivas. O heme tem uma distribuição ubíqua no reino animal e supõe-se que seu aparecimento, que se deu no momento em que o átomo de magnésio da molécula da clorofila foi substituído pelo átomo de ferro, foi a chave que abriu a porta à existência de seres com vida aeróbia. Como se vê na figura 6.1, a semelhança estrutural entre os dois mais importantes pigmentos respiratórios da natureza é integral, sua grande diferença residindo no átomo metálico utilizado, o magnésio na clorofila e o

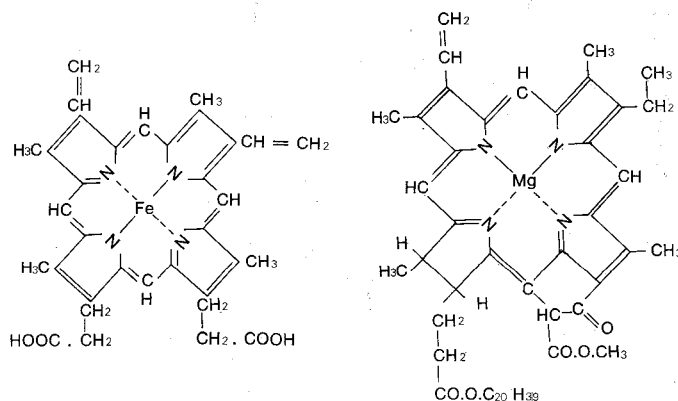


Figura 6.1 — Estrutura química da molécula do heme e da clorofila. Comparar a notável semelhança.

ferro no heme. A importância do ferro não somente se prende ao pigmento de transporte sanguíneo do oxigênio, o heme, mas também a toda cadeia respiratória tecidual, o sistema citocromo, do qual o ferro constitui componente essencial.

O transporte do oxigênio na vida animal é efetuado através de praticamente todos os sistemas imagináveis. Nos animais mais primitivos o processo faz-se exclusivamente por difusão. Como a difusão do oxigênio nos líquidos orgânicos efetua-se de um modo muito mais lento que nos gases, este sistema é de baixa eficiência e somente permite tipos de vida muito especiais, como a conformação em fita de certos vermes, cuja estrutura multicelular apresenta uma grande superfície, a qual permite uma troca de oxigênio adequada às baixas necessidades metabólicas do verme. Alguns seres, altamente especializados, conseguiram sobreviver desta maneira, sendo o exemplo mais curioso descoberto recentemente. Trata-se de um peixe com mais ou menos 1 kg e que vive nas águas geladas da Groenlândia, sempre junto ao quebramar e que é completamente transparente, não possuindo qualquer pigmento respiratório. Sua oxigenação faz-se por difusão, e o transporte é efetuado por difusão plasmática e depende basicamente de um alto nível de oxigênio, somente encontrado em águas turbulentas, e de um baixo nível de metabolismo, assegurado pelas temperaturas extremamente frias destas águas. Retirado destas condições especialíssimas, o animal falece em hipóxia (Ruud, citado por Lehmann). Vê-se assim, por estes exemplos emprestados à natureza, que um sistema metabólico complexo e ativo depende basicamente de uma capacidade de transporte de oxigênio altamente eficiente. Esta só pode ser proporcionada pela hemoglobina, cujo elemento essencial para a troca gasosa é o heme, cujo núcleo, por sua vez, é o átomo de ferro em estado ferroso.

Visto, assim, a importância do ferro como integrante do pigmento respiratório dos mamíferos, será discutido em seguida o problema de seu metabolismo. E

desde já é importante ressaltar que o metabolismo do ferro apresenta uma particularidade única: sua regulação pela absorção, ao contrário de outros elementos, como o sódio e o potássio, que são absorvidos livremente pelo intestino e têm sua quantidade no organismo regulada por um mecanismo de excreção.

Química — o ferro pertence ao grupo transicional dos metais, que partilham de duas importantes propriedades: a capacidade de existir em vários estados de oxidação e a capacidade de formar complexos estáveis. São estas propriedades que o tornaram o componente mais importante das proteínas que carregam electrons ou oxigênio. Os estados de valência mais comuns para o ferro são Fe^{2+} ou Fe^{3+} . Ambos formam complexos octaédricos nos quais o metal é rodeado por seis ligandos. A maioria dos complexos biológicos contém ferro nesta forma.

Metabolismo do ferro — a quantidade total de ferro no organismo depende basicamente do peso corporal do indivíduo e do nível de sua hemoglobina circulante. (Tabela 6-1). A cifra normal para um adulto oscila entre 3.0 a 5.0 grs. e o ferro encontra-se distribuído da seguinte forma: na hemoglobina de 1.5 a 3.0 gm; na mioglobina, catalase e citocromo, cerca de 300 mg; no plasma 3 a 4 mg; ferro em depósito, 600 a 1600 mg. As necessidades diárias de ferro, estabelecidas para os habitantes dos Estados Unidos, foram determinadas por um Comitê formado para avaliar os estados de deficiência de ferro, sob supervisão do "Council on Food and Nutrition". São quantidades mínimas de ferro fornecidas pela alimentação, sendo contrabalanceadas por uma eliminação mínima do metal por dia, como já tinha sido demonstrado por McCance e Widdowson, em 1936, e foi confirmado modernamente utilizando o ^{59}Fe . E mesmo assim, a dieta média contém uma quantidade de ferro muito maior que a necessária: uma dieta ocidental típica contém cerca de 6 mg de ferro elementar por cada 1000 calorias (Garby). Donde, um adulto consumindo 2500 calorias ingere cerca de 15 mg de

Tabela — 6.1 Valores do ferro no adulto (segundo vários autores):

Ingesta diária alimentar	12 - 15 mg
Absorção diária	0.6 - 1.5 mg
Quantidade total de ferro no corpo	3.0 - 5.0 gr
Ferro na hemoglobina	1.5 - 3.0 gr
Ferro em depósito	1.0 - 1.5 gr
Ferro parenquimatoso	0.1 - 0.3 gr
Perda diária — Homens	0.5 - 1.5 mg
Mulheres	1.0 - 2.5 mg
Gestantes	1.0 mg

ferro por dia. Entretanto, estes valores somente se aplicam a dietas de países desenvolvidos, com um alto consumo de alimentos nobres, contendo uma cifra elevada de proteínas. As dietas dos países subdesenvolvidos contêm cifras muito menores de proteínas e de ferro.

O indivíduo normal absorve 5 a 10% do ferro ingerido, com um valor médio normal de 7%. Muitos trabalhos estão em curso para saber a proporção exata de absorção conforme a alimentação utilizada. A porcentagem varia notavelmente, sendo muito baixa para o ferro contido pelos ovos, fígado e vegetais folhosos e alta para a carne de boi, peixes e soja.

Diversos fatores afetam as necessidades de ferro nas pessoas do sexo feminino, dos quais a menstruação é um dos mais importantes. A perda média menstrual situa-se em torno de 44 ml de sangue por catamênio. Como cada ml de sangue contém 0,5 mg de ferro, a perda mensal menstrual situa-se em cerca de 22 mg de ferro, o que equivale a 0.7 mg por dia. A gestação, por sua vez, representa uma "economia" de 280 dias nos quais não é computada a perda menstrual de 0.7 mg diários, o que perfaz 196 mg de ferro. Porém, a expansão da circulação materna necessita de mais ou menos 440 mg de ferro adicionais, e a formação da placenta, do cordão umbelical e do feto requerem outros 370 mg de ferro. A perda sangüínea habitual do parto (560 ml na placenta e 100 ml nos lóqueos) consome 330 mg de ferro. Portanto, a perda total de ferro na gestação perfaz: $440 + 370 + 330 = 1.140$ mg. Descontando-se a perda menstrual que teria havido, $1140 - 196 = 944$ mg de ferro, que representa a expoliação total

de uma gestação. Como as reservas orgânicas de ferro situam-se em torno de 1000 mg, uma gestação sem administração de ferro suplementar exaure completamente os depósitos do metal do organismo feminino. E isto em condições perfeitamente fisiológicas, sem qualquer perda anormal de sangue (Rybo).

Outro fator fisiológico que exige quantidades maiores de ferro é o crescimento, especialmente dos 3 aos 24 meses de idade, quando existe uma rápida expansão da massa circulante. Também na adolescência as meninas podem ter uma necessidade aumentada de ferro pelas perdas menorragicas próprias do período (Buman).

Absorção intestinal do ferro — como a dieta contém, em condições ótimas, cerca de 10 a 20 vezes o ferro necessitado pelo organismo e como este não dispõe de um mecanismo capaz de eliminar o excesso de ferro absorvido, é indispensável que exista um mecanismo de controle da absorção deste metal, comandado pelas necessidades do organismo de ferro. Como isto realmente é efetuado até hoje não foi possível demonstrar de um modo satisfatório. Os trabalhos de Hahn e Granick ofereceram uma hipótese extremamente interessante, denominada "*teoria do bloqueio da mucosa*". (Figura 6.3) Segundo esta hipótese, os ions ferrosos do intestino entravam nas células das mucosas do duodeno e da primeira porção do jejuno e estimulariam a secreção de uma proteína denominada *apoferritina*. Na face que entra em contato com a luz intestinal, o potencial de oxi-redução da célula oxidaria o ferro ao entrar e o converteria na forma trivalente, o qual se combinaria com a apoferritina e formaria a *ferritina*. Na outra face da

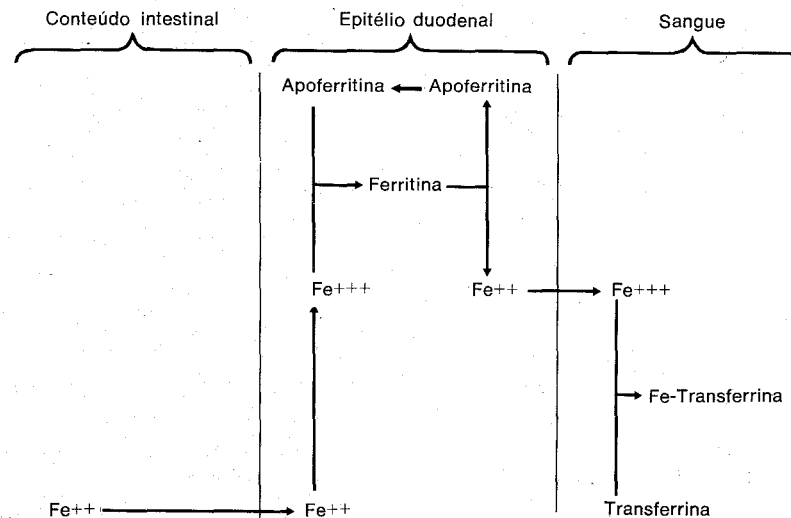


Figura 6.3 — Representação esquemática da teoria do bloqueio da mucosa intestinal no metabolismo do ferro.

célula, em contato com a parede vascular, esta exerceria um efeito oxi-reduztor que liberaria íons ferrosos a partir da ferritina. Estes íons ferrosos se difundiriam no plasma, onde, após oxidarem-se novamente se ligariam à transferrina, completando-se assim o mecanismo de sua absorção. Assim, de acordo com esta teoria, a absorção do ferro seria limitada pela disponibilidade de apoferitina: enquanto esta se encontrasse saturada de ferro, na forma de ferritina, seria impossível ao organismo absorver o ferro oferecido na luz intestinal. Tão logo a ferritina descarregasse seu conteúdo metálico na luz vascular, retornaria à condição de apoferitina e captaria o ferro exógeno. Esta teoria se coaduna muito bem com uma série de fatos clínicos. Entretanto, sua base experimental é precária e fundamenta-se apenas no bloqueio da mucosa digestiva do cão quando se administra pela boca doses de ferro marcado, após tê-lo saturado com ferro inorgânico por via oral. Uma série de experimentos posteriores demonstraram que este tipo de experiência representa uma situação artificial, não encontrada em condições fisiológicas. Assim, por exemplo, a dose necessária de ferro para estabelecer o "bloqueio" da mucosa digestiva é várias vezes superior à que pode ser encontrada nos ali-

mentos. Mas, infelizmente, a demolição desta hipótese não foi sucedida pela reconstrução de qualquer outra que permitisse explicar de um modo satisfatório o mecanismo de absorção do ferro (Moore e Brown). De qualquer maneira, persiste, ocupando um lugar importante, o mecanismo intestinal de transporte de ferro e seus fatores reguladores. O ferro que transita pela célula não parece estar ligado a uma proteína e sim a uma substância de baixo peso molecular. A absorção procede-se de um modo regulado e rápido e é limitada praticamente, no homem, ao duodeno. O ferro que não é aproveitado pelo plasma persiste na célula duodenal na forma de ferritina. Se o mesmo não é mobilizado pelo plasma ao fim de dois ou três dias, tanto este ferro como a própria célula perdem-se por descamação para dentro da luz intestinal. Segundo este ponto de vista, a ferritina seria uma substância de armazenamento (Conrad e Crosby) do ferro, que por situar-se às margens do trânsito do ferro digestivo o absorveria, mantendo-o à disposição do organismo, para seu aproveitamento ou não. Entretanto, o mecanismo que permitiria a passagem de uma quantidade maior ou menor de ferro, na dependência das necessidades orgânicas, permanece puramente hipotético. (Figura 6.4)

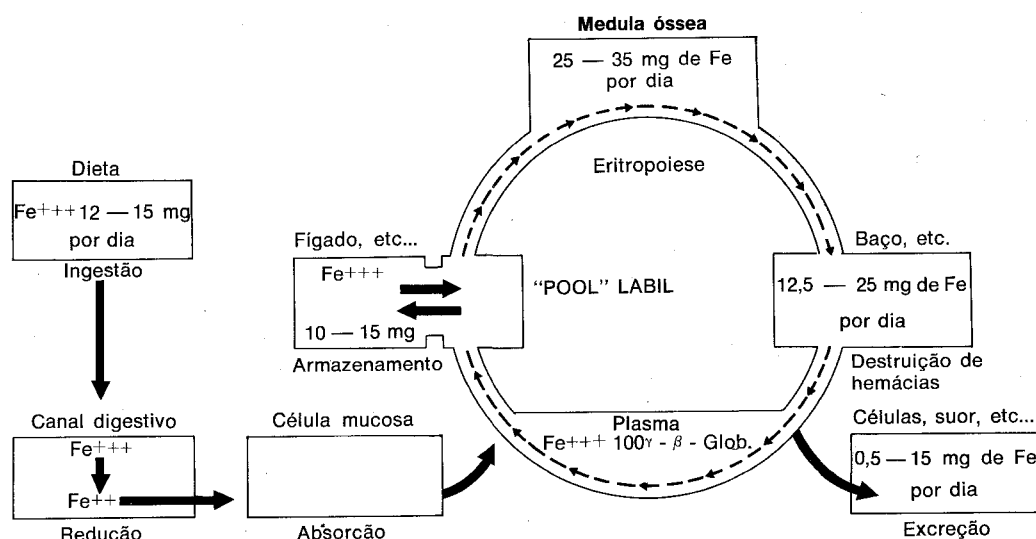


Figura 6.4 — Representação esquemática do metabolismo do ferro (segundo B. S. Leavell e O. A. Thorup Jr: Fundamentals of Clinical Hematology. Saunders. Philadelphia. 1971).

Uma série de fatores também pode interferir na absorção do ferro, independente dos mecanismos de regulação hipotéticos existentes na mucosa. Um destes fatores é a secreção exócrina pancreática: seu decréscimo conduz a um aumento da absorção de ferro. Outro fator importante, mas cuja real participação é de difícil avaliação, é a secreção gástrica e especialmente o ácido clorídrico (Schade e cols.). Pode-se comprovar facilmente que pacientes anêmicos aclorídricos absorvem menos ferro que pacientes com a secreção do ácido normal. Esta diferença é mais nítida quando o ferro é administrado sob a forma férrica. Mas a absorção do ferro contido na hemoglobina dos alimentos não é afetada nos pacientes aclorídricos.

Uma série de fatores "intraluminais", isto é, existentes no teor do bolo digestivo, pode influenciar de modo positivo ou negativo a absorção do ferro. Assim, a presença de ácido ascórbico, de ácido succínico, de metionina, facilitam a absorção do ferro. Já a presença de fitatos, fosfatos, pancreatina, antibióticos, têm uma ação negativa na absorção do ferro.

Os pacientes com anemia ferropriva apresentam um nítido aumento da absorção do ferro, o que também é visto (e de difícil explicação) nas anemias hemo-

líticas. Mendel explica esta maior absorção nas anemias por um mecanismo hipóxico. Mas entretanto os pacientes com anemia aplástica apresentam um nítido déficit de absorção de ferro. Esta deficiência também é encontrada nos indivíduos com sobrecarga de ferro, o que poderia explicar o caso especial da anemia aplástica.

Outras condições que determinam deficiência de absorção de ferro são os estados disabsortivos, como o sprue ou a doença celíaca.

Transporte do ferro — o ferro, transferido da luz intestinal à circulação por um dos mecanismos citados, combina-se com uma proteína sanguínea, à qual fica quelado. Esta proteína, com uma capacidade específica de ligar-se ao ferro, é uma β -globulina, a transferrina ou siderofilina.

A transferrina é um polipeptídeo de peso molecular 82.700. Cada molécula capta dois átomos de ferro no estado férrico (2Fe^{+++}) com uma afinidade muito elevada ($k = 10^{31}$). Quando a proteína liga-se ao ferro toma uma cor rosada e sofre uma modificação em sua conformação. Uma grama de transferrina desprovida de ferro, ou apotransferrina, liga-se a 1,25 mg de ferro. O plasma normal dispõe de uma quanti-

dade de apotransferrina capaz de ligar-se com 200 a 350 mg de ferro por 100 ml. A transferrina constitui um marcador genético, sendo conhecidas pelo menos 18 variedades. Foram descritos dois casos de ausência congênita desta proteína.

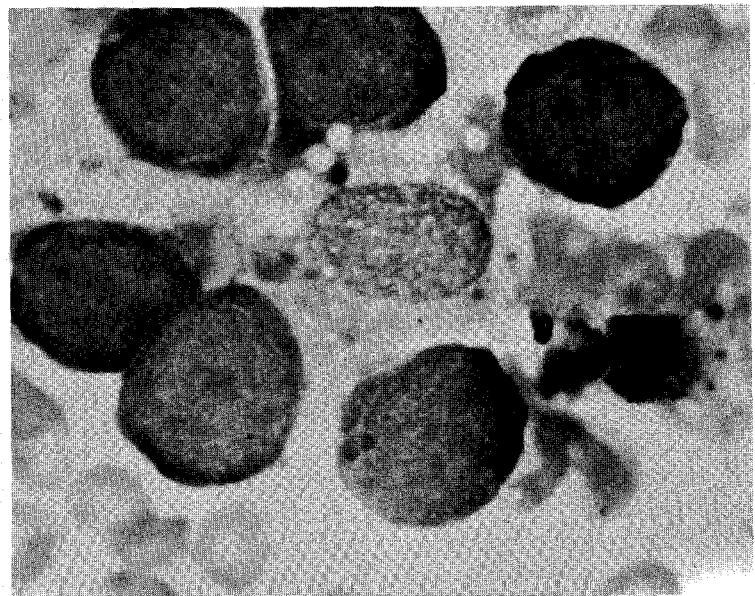
O ferro que procede da parede intestinal, ao atingir o sangue, é captado pela transferrina plasmática. A concentração normal de ferro no plasma oscila entre 100 a 125 microgramas por 100 ml. Isto representa um terço da capacidade total de combinação da transferrina existente no plasma. No caso de introdução de ferro inorgânico por via intravenosa, o mesmo é imediatamente ligado à transferrina livre. Se a dose injetada for superior à disponibilidade plasmática de transferrina, surgem imediatamente os gravíssimos fenômenos da intoxicação por ferro.

Ao que tudo indica, existe um verdadeiro ciclo plasmático celular no transporte do ferro pela transferrina. O ferro contido na proteína é transportado para o interior de uma célula precursora eritropoiética e a transferrina, liberada de sua carga de ferro, retorna à circulação, onde novamente capta ferro e torna a oferecê-lo a outra célula precursora. Os eritroblastos têm de dispor, pois, de um

meio específico para extrair o ferro da proteína plasmática. Este meio deve apresentar um alto grau de eficiência, pois a medula, recebendo apenas 5% do sangue circulante, é capaz de extrair 85% do ferro. Os restantes 15% são captados por outros órgãos, especialmente o fígado e, na gestação, pela placenta. O nível de percentagem da concentração de ferro na transferrina é muito importante e crítico. No caso de uma porcentagem baixa, somente a medula e a placenta recebem ferro. No caso de uma porcentagem elevada, o fígado recebe uma quantidade proporcionalmente maior de ferro. No caso de anemias hipocrômicas graves, o nível de ferro da transferrina pode atingir cifras tão baixas que não há mais fornecimento ao eritroblasto medular. Não se conhecem os fatores que controlam o nível da transferrina no plasma.

Uma parte do ferro transportado pela transferrina é transferida a macrófagos da medula óssea. Estes, por sua vez, transferem o ferro para os precursores eritropoiéticos. O processo foi denominado, por Bessis, "rofeocitose" e participa do processo metabólico do ferro numa proporção provavelmente pouco significativa. (Figura 6.5)

Figura 6.5 — Microfotografia de um macrófago contendo grânulos de ferro, rodeado por eritroblastos basófilos. Este mecanismo representa uma das maneiras de transferência do ferro para os eritroblastos e é denominado por Bessis com "rofeocitose". (Coloração panótica. Obj. 85 HI — oc. 10).



Um terço do ferro do organismo encontra-se sob a forma de "depósito". Este é composto de uma parte de ferritina e uma parte de hemossiderina, em proporções mais ou menos equivalentes. A maioria encontra-se no interior das células do retículo-endotélio ou em células parenquimatosas de alguns órgãos. Em números aproximados, um terço do ferro de depósito encontra-se no fígado, um terço na medula óssea e um terço em outros órgãos, como o baço e o sistema muscular. A ferritina é um complexo constituído por ferro e apoferritina. Seu peso molecular é de cerca de 480.000. É constituída por um núcleo de ferro envolvido por 20 a 24 subunidades peptídicas esféricas. A molécula é facilmente demonstrada por microscopia eletrônica. O ferro da ferritina é facilmente mobilizado, quando o organismo dele necessita.

A *hemossiderina* é conhecida há muitos anos, sendo descrita como uma substância amorfa, contendo grânulos de ferro em seu interior. Os grânulos são muito maiores que os da molécula de ferritina e podem ser vistos com facilidade até pela microscopia ótica. Coram-se com facilidade pelo azul da Prússia. Hoje em dia sabe-se que a hemossiderina é uma substância complexa, de composição variável, formada pela agregação e polimerização de ferro micelar, com proteínas de estrutura conservada ou não. O método da azul da Prússia é a técnica mais utilizada para avaliar a presença de hemossiderina nas células do sistema retículo-endotelial do fígado, cuja concentração reflete de modo fiel o nível dos depósitos orgânicos de ferro.

Deficiência em ferro

No caso de uma deficiência orgânica de ferro, todos os eventos descritos nos parágrafos anteriores ficam seriamente prejudicados, sendo os mecanismos fisiológicos normais substituídos pela patofisiologia da hipossiderose, cuja expressão mais avançada é a anemia microcítica hipocrômica ferropriva.

A deficiência de ferro obedece a uma sequência de estágios. Uma primeira fase é caracterizada pela depleção do

ferro em depósito, persistindo normais a transferrina com seu conteúdo de ferro plasmático e os níveis da hemoglobina e do hematócrito. A segunda fase pode ser chamada "deficiência em ferro sem anemia" e representa um estado mais avançado da deficiência, sendo caracterizada pela ausência de ferro em depósito, ferro sérico em níveis baixos, com baixa concentração da transferrina; entretanto, a hemoglobina e o hematócrito ainda persistem em níveis ou normais ou quase normais. Havendo uma anemia incipiente, esta é ainda normocrômica e normocítica. A anemia por deficiência de ferro representa o grau mais avançado de hipossiderose, caracterizada por exaustão dos depósitos de ferro, ferro sérico em nível baixo, com baixa concentração da transferrina e da hemoglobina e hematócrito, com eritrócitos exibindo microcitose e hipocromia.

A deficiência de ferro é uma das mais comuns afecções que atingem a espécie humana. Sua incidência precisa é de avaliação difícil, mesmo porque os indivíduos mais afetados pelo problema encontram-se no chamado "terceiro mundo", cujas estatísticas são inexistentes ou, no máximo, imprecisas. Mesmo nos países desenvolvidos sua avaliação é difícil, pois a maioria das investigações foi baseada no nível de hemoglobina, que somente se encontra afetado em estados avançados de hipossiderose. A Organização Mundial de Saúde estima que talvez 30% da população mundial seja portadora de deficiência de ferro. Nos países subdesenvolvidos, constitui um grave problema de saúde pública. Nos países ricos, representa uma afecção muito comum às mulheres e crianças, sobretudo na primeira fase da vida, afetando principalmente os indivíduos de menor capacidade econômica.

A praga da deficiência de ferro é conhecida pela humanidade há pelo menos 2500 anos, como salientam Beutler e cols. em sua monografia sobre o assunto, havendo uma descrição num papiro egípcio do que teria sido, com boa probabilidade, um caso de ancilostomíase. Dos séculos XVI a XIX, um conjunto de fatores propiciou o aparecimento de uma

forma clínica curiosa de anemia hipocrômica, em jovens do sexo feminino, conhecida como "clorose".

As causas da deficiência de ferro diferem conforme o período etário. No *lactente* a deficiência resulta muitas vezes de uma carência real de ferro na alimentação, já que o leite é um produto extremamente pobre em ferro. Uma dieta prolongada, com amamentação exclusiva com leite materno ou por mamadeira, resultará sempre em deficiência de ferro, se este não for suplementado ao regime. Durante o primeiro ano de vida, uma criança nascida a termo necessita 160 mg de ferro para expandir sua massa circulante, que acompanha o notável aumento de peso corporal observado nesta fase da vida. Já o *prematurado*, que nasceu com uma grave deficiência de ferro, tem de dispor de 240 mg de ferro em seu primeiro ano. Parte desta disponibilidade (50 mg de ferro aproximadamente) encontra-se em reserva na criança nascida a termo e provém da hemólise da cifra elevada de eritrócitos, exigida pela vida hipóxica no útero e desnecessária após o nascimento. O restante tem de ser fornecido pela dieta, o que jamais é conseguido pela dieta láctea exclusiva. Estas crianças, pálidas e muitas vezes obesas, eram denominadas pelos pediatras como portadoras de "distrofia láctea".

Após o primeiro ano de vida, e com uma dieta adequada, geralmente as necessidades de ferro são suficientes para a expansão do volume sanguíneo que acompanha o crescimento. Por isto, quase sempre o aparecimento de anemia hipocrômica na infância indica, como no adulto, não um problema apenas carencial, mas a existência de perda sanguínea associada, o mais das vezes por infestação verminótica.

Entre os adultos, é necessário distinguir os dois sexos no que se refere à ocorrência da hipossiderose. O homem apenas necessita de 1 mg diário de ferro para compensar a mínima perda existente. Isto é largamente coberto pela dieta, mesmo que esta não seja das mais ricas. Por isto, a hipossiderose no homem sempre é resultado de perda sanguínea.

Raramente podem ser vistos casos provocados por má absorção, como em casos graves de esprue ou após ressecções cirúrgicas importantes gastro-intestinais. Na mulher, a perda sanguínea genital, seja menstrual ou durante a gestação, coloca o problema do balanço do ferro em limites muito mais críticos. Por este motivo, pequenas perdas associadas, o exagero catamenial, um número elevado de gestações, conduzirão fatalmente a mulher à carência de ferro, se não houver correção terapêutica em tempo adequado.

Tanto no homem como na mulher, a existência de uma anemia hipocrômica sem perda sanguínea aparente indica, na prática, que houve perda oculta de pequeno volume, porém persistente, no tubo digestivo. Como o sangue é eliminado junto com o bolo fecal o paciente não toma conhecimento da perda sanguínea e procura o médico pela palidez ou pelos sinais e sintomas da anemia já instalada; ao contrário da perda sanguínea visível, que alarmando o paciente leva-o a procurar o médico geralmente antes que a anemia se instale.

Como causa rara de hipossiderose deve ser lembrada a hemoglobinúria. Numa destas condições, a hemoglobinúria paroxística noturna, a perda crônica de sangue pela urina pode determinar um estado de hipossiderose, e o aspecto hipocrômico dos eritrócitos conduzir a um diagnóstico errado. A siderinúria é facilmente demonstrada na urina com a reação do azul da Prússia.

Clínica da deficiência de ferro

Serão analisados, primeiramente, os aspectos clínicos da anemia ferropriva no adulto. Em seguida, serão abordados os aspectos próprios da infância, especialmente dos lactentes.

História clínica — os sintomas sempre se desenvolvem insidiosamente porque, sendo o sangramento crônico, a compensação vai-se processando à medida que a anemia se instala. As primeiras queixas do paciente se referem à maior fadiga para exercer suas atividades habituais, com um certo grau de dispnéia aos es-

forços e palpitações. A existência de franca dispnéia, sobretudo em repouso, indica que uma insuficiência cardíaca instalou-se como complicação do quadro anêmico, o que não raramente sucede nos pacientes idosos. O mesmo pode-se dizer do edema gravitatório: um certo grau de edema distal dos membros inferiores é encontrado nos pacientes anêmicos; edema mais acentuado também é indicativo de complicações associadas, seja insuficiência cardíaca ou desnutrição. Não é raro que pessoas do sexo feminino queixem-se de uma disfagia alta, para qualquer alimento, denominada síndrome de Plummer Vinson (ver figura Plancha VI-4). Na hipossiderose intensa, o paciente refere também desconforto oral secundário à glossite e relata que as unhas são muito frágeis e os cabelos quebradiços. De um modo geral, estas queixas não são fornecidas espontaneamente pelo paciente, mas devem ser inquiridas pelo médico, com o cuidado habitual de não sugerir seus pacientes.

Suspeitando-se de uma anemia ferropriva, deve-se procurar avaliar a rapidez com que a mesma se instalou. Não havendo perda sangüínea observada pelo paciente, o sangramento foi oculto, como já foi dito. Se a anemia parece de longa duração, o caso deve ser de origem benigna. Se a instalação do quadro clínico ocorreu de um modo rápido, deve-se suspeitar da possibilidade de neoplasia gastro-intestinal, especialmente nos casos em que houver redução concomitante do peso corporal.

Dados do exame físico — os dados mais sugestivos de anemia por carência de ferro são observados nos epitélios e nos fâneros. Nos primeiros, são atribuíveis a deficiência intracelulares de enzimas que contém ferro. Na boca, são observadas modificações atróficas do epitélio da língua e dos ângulos dos lábios, determinando a chamada estomatite angular. (Plancha VI-1) No esôfago, há uma descamação de localização geralmente pós-cricóide, que determina a síndrome disfágica relatada por Vinson. Estas lesões podem envolver para o carcinoma pós-

cricóide, sendo um dos raros exemplos de malignização que tem sua origem em uma lesão carencial. A ocorrência da síndrome não é muito freqüente (7% em uma série inglesa), mas é muito sugestiva de sideropenia. A acloridria histamino-resistente é um outro achado muito comum entre os pacientes portadores de anemia ferropriva. Muitos destes pacientes apresentam anticorpos no soro contra as células gástricas parietais. Foram propostas duas explicações para o achado desta acloridria: 1) a anemia hipocrômica seria o evento inicial causador de uma gastrite atrófica, a qual seria acompanhada de acloridria; 2) a atrofia da mucosa seria a causa principal e inicial da absorção deficiente de ferro, com anemia hipocrômica secundária, ocasionada por episódios de sangramento da própria gastrite.

A alteração mais freqüentemente observada nos fâneros é o simples aumento da fragilidade. Nos casos de deficiência severa e prolongada de ferro, a unha pode assumir um aspecto particular, a denominada *coiloniquia*, em que a superfície normalmente convexa torna-se côncava e a unha desfolha em seu bordo. (Plancha VI-2)

Outros achados de exame físico do paciente portador de anemia hipocrômica dependem da exteriorização do agente causal da anemia, como por exemplo o achado de massas miomatosas, em pacientes com metrorragias ou de massas na fossa ilíaca direita, em pacientes portadores de carcinomas ceco-ileais.

Caracterização laboratorial — a anemia por carência de ferro é caracterizada (Plancha VI-3) no sangue periférico pela anisomicrocitose hipocrômica, a qual é proporcional à intensidade e à duração da anemia. O número de eritrócitos é variável, mas relativamente alto em relação ao volume globular encontrado. Assim, paciente com hematócrito de 25% pode apresentar cifras eritrocitárias de até 4.000.000, com valores do volume globular médio em torno de 60 micra cúbicas. Tais cifras não eram encontradas com freqüência na prática clínica, possivelmente pelo uso de métodos visuais para a contagem dos eritrócitos,

que têm uma tendência própria a fornecer número mais baixos que os reais para os eritrócitos. Com os métodos automáticos, tais cifras são encontradas com mais freqüência, sendo possível valorizar corretamente os dados fornecidos pela determinação do volume globular médio. Desde que, naturalmente, os métodos automáticos estejam perfeitamente calibrados, como já foi discutido no Capítulo I. Outro dado importante do sangue periférico é a hemoglobina globular média, obtida da divisão da hemoglobina pelo número de hemácias. No exemplo citado, se o paciente possuir 4 milhões de hemácias e uma cifra de hemoglobina de 8.0 gr/100 ml, a hemoglobina globular média dará um valor de 20 micro-microgramas, em lugar dos 27-32

das células normais. Estes baixos valores (50 a 70 micra cúbicas para o volume globular médio e 15 a 20 micro-microgramas de hemoglobina globular média) são muito freqüentemente encontrados nos pacientes portadores de anemia ferropriva. A comprovação absoluta de carência marcial é efetuada então com a *dosagem do ferro sérico*, cujos valores são sempre baixos na hipossiderose. Por outro lado, há um aumento da transferrina, com o *aumento da transferrina livre*. Estas dosagens são muito importantes para diferenciar as hipocromias conseqüentes à deficiência de ferro das hipocromias ocasionadas por uma síntese deficiente de hemoglobina, como nas talassemias. (Figura 6.6) Os números relativo e absoluto de reticulócitos são baixos

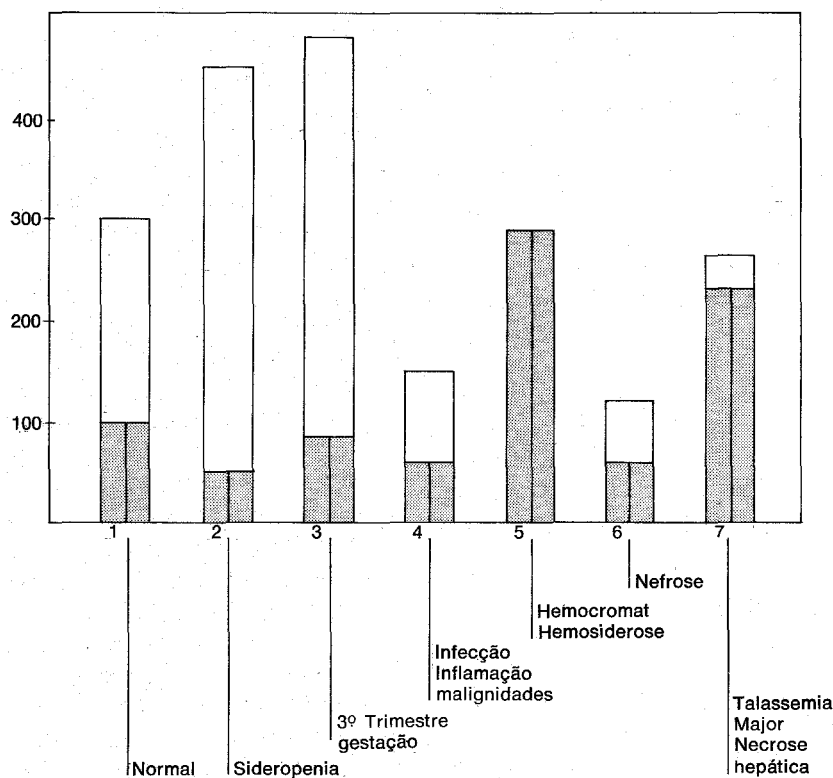


Figura 6.6 — Determinação do ferro sérico e da transferrina livre em diversas condições: 1) normal: ferro sérico em torno de 80 a 120 μ g; saturação de apenas 1/3 da transferrina; 2) sideropenia: ferro sérico baixo; transferrina aumentada (relativa e absolutamente); 3) gestação (3º trimestre): aumento da transferrina com ferro sérico moderadamente baixo; 4) estados infecciosos e doenças malignas: diminuição do ferro sérico e da transferrina; 5) hemossiderose e hemocromatose: ferro sérico elevado saturando praticamente toda a transferrina; 6) nefrose: ferro sérico baixo; transferrina muito baixa; 7) talassemia major e necrose hepática: ferro sérico elevado com transferrina livre muito baixa. Em menor intensidade o mesmo é observado na talassemia menor.

na anemia não tratada. A medula óssea exibe uma hiperplasia eritropoiética com predomínio de formas não hemoglobinizadas ou deficientemente hemoglobinizadas, configurando o que já foi chamado de eritroblastos em "farrapos". A relação leucoeritroblástica favorece a eritropoiese, com exceção dos casos cuja etiologia é ancilostomótica, onde uma eosinofilia medular confere uma grande hiperplasia granulocítica à medula óssea. A trombocitopoiese é normal ou pode ser ligeiramente exaltada nos casos de sangramento crônico. A coloração de Perls, que determina a formação de azul da Prússia no ferro da medula óssea, dá resultados negativos ou baixos na anemia ferropriva. É o melhor método clínico para avaliar a depleção de ferro do organismo, especialmente quando executada em corte histopatológico de material medular obtido com a agulha de Jams-hidi. (Plancha D).

Deficiência de ferro na infância — como já foi salientado, a diferença fundamental da anemia ferropriva na primeira infância é que a mesma geralmente não depende de perda sangüínea oculta, como acontece nos períodos etários subsequentes (Erlandson). Os fatores que mais contribuem para a deficiência de ferro nestes casos são o crescimento rápido, a insuficiência dietética de ferro e, não raro, uma perda sangüínea associada, por vezes mínima. Quando esta é importante, como nos casos de lactentes infestados com ancilostomídeos, estabelece-se um quadro grave de anemia hipocrômica. Nos casos de infestação maciça, a relação sangramento verminótico/massa sangüínea infantil pode determinar um quadro de anemia com importante componente hipovolêmico, que deve ser corrigido com reposição transfusional. São felizmente quadros pouco freqüentes, e o usual, sobretudo em crianças de nível econômico menos desfavorecido, é que o processo seja basicamente por deficiência dietética. Na criança nascida a termo, a deficiência de ferro é excepcional até o 6º mês da vida, desde que dispõe de uma reserva de cerca de 50 mg de ferro, proveniente da he-

mólise fisiológica da eritrocitose fetal perinatal. Aos seis meses surge uma grande necessidade de ferro dietético, pois desta idade até os dois anos o volume sangüíneo é mais do que duplicado. Nos prematuros, por não disporem da pequena reserva de ferro proveniente da hemólise perinatal, a deficiência de ferro surge muito mais precocemente. Os aspectos clínicos da anemia ferropriva na infância não apresentam caracteres especiais que a possam distinguir clinicamente de outras afecções anêmicas exceto, talvez, pela pobreza do exame físico. O único dado em que difere do adulto é a facilidade com que surge uma pequena esplenomegalia, devida à facilidade com que órgãos previamente hemopoiéticos reverterem à sua função primitiva na infância. O baço, geralmente, é de pequenas dimensões e de consistência ligeiramente aumentada. Entretanto, o seu achado, sobretudo se apresentar um certo volume, é muito mais condizente com afecções anêmicas hereditárias, como a anemia esferocítica ou a talassemia.

Diagnóstico laboratorial diferencial — as anemias hipocrômicas devem-se a uma síntese deficiente de hemoglobina pelo eritroblasto, como já foi dito. Quando o eritroblasto não dispõe de ferro, o mesmo encontra-se inteiramente esgotado no organismo, não sendo encontrado nos depósitos, como a medula óssea ou o fígado e circula no plasma em cifras miseráveis. As outras causas de síntese deficiente de hemoglobina, que também se traduzem no sangue periférico por hipocromia, são devidas a outros fatores imprescindíveis também à síntese da hemoglobina. Não havendo carência de ferro e este não sendo utilizado, sua presença é abundante nos órgãos de depósito e no plasma, e os próprios eritroblastos ficam saturados de ferro que são incapazes de utilizar. As anemias hipocrômicas não ferroprivas devem-se à incapacidade de síntese das globinas (talassemias), à incapacidade de síntese da hemoglobina por defeito próprio do eritroblastó (anemias sidero-acréticas ou sideroblásticas) e à anemia da doença de Hodgkin em seus estágios terminais, oca-

sionada por provável desvio do ferro para o sistema macrofágico anormal.

Duas condições raras podem determinar hipossiderose por mecanismos muito especiais: a hemoglobínúria paroxística noturna, por hemossiderinúria, como já foi referido, e a denominada hemossiderose pulmonar primária, em que o ferro é desviado para o pulmão.

Complicações — a anemia ferropriva não causa complicações além das referentes ao sistema cardiovascular e gastrointestinal, já descritas. Um corolário importante da deficiência de ferro na gestação é a ausência de depósito de ferro no recém-nato, uma consequência que tende a perpetuar a condição, com importantíssimas repercussões médico-sociais (ver a discussão da ancilostomíase).

Etiologia das anemias ferroprivas — a conduta mais importante em relação a uma anemia ferropriva é não deter-se apenas no diagnóstico hematológico da condição e efetuar o seu tratamento. É fundamental que sua causa fique esclarecida, não só para que o processo não recaia, mas principalmente para não se abandonar uma neoplasia, como por exemplo um carcinoma do colon ascendente, à sua própria evolução. Como em qualquer outra situação, deve ser lembrado sempre que a anemia é apenas um sinal de doença e não a doença.

As causas das anemias ferroprivas foram exaustivamente estudadas por Beveridge e colaboradores, em 371 pacientes. A perda sangüínea de procedência gastrointestinal foi o achado mais freqüente, observada, em 149 pacientes. Incidiu mais em pessoas acima de 50 anos, e as causas mais freqüentes foram: hemorróidas, ingestão de ácido acetil-salicílico, úlcera péptica, hérnia hiatal e diverticulose. (Plancha VI-5) As neoplasias gastrointestinais foram encontradas em 2% dos pacientes (Plancha VI-6 e 7). Em outros 16% a reação para sangue oculto foi positiva, mas não foi possível evidenciar o local donde provinha o sangramento. Trinta e oito pacientes haviam sido submetidos a operações gástricas. Vinte e um apresentavam esteatorréia idiopáti-

ca. A menorragia foi considerada o fator etiológico da anemia em 37% das pacientes de sexo feminino. Três pacientes tinham manifestações hemorrágicas pós-menopausa. Em 17% dos casos não foi possível determinar a causa da anemia ferropriva.

Na infância, como já foi referido, a etiologia da anemia é mais dependente de carência simplesmente do que de sangramento, com exceção da verminose, que será discutida à parte. Raramente observa-se anemia na infância por sangramento do divertículo de Meckel. A carência de ferro na adolescência foi uma doença importante nas jovens do século XIX, constituindo uma entidade clínica denominada "clorose". Hábitos e dietas mais racionais fizeram desaparecer a entidade, sendo rara a observação de anemia hipocrômica pós-menarca, a menos que esta apresente perdas sangüíneas totalmente anormais.

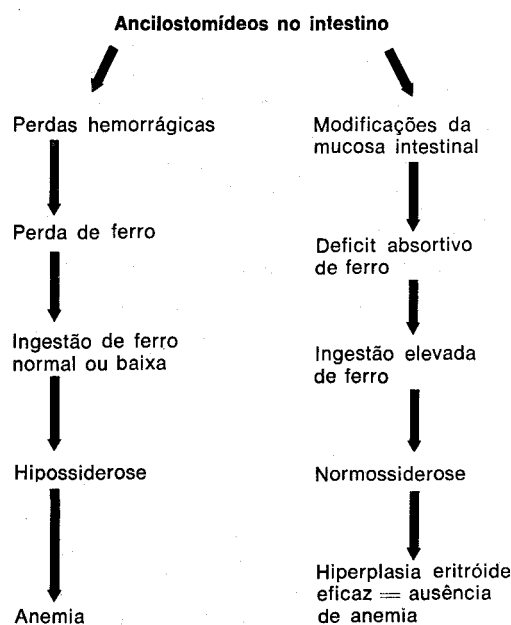
A gestação resulta, como já foi demonstrado numericamente, numa depleção total do depósito materno, caso este não seja suplementado por uma dieta particularmente rica em ferro ou pela administração de ferro terapêuticamente. Isto explica a grave influência da multiplicidade de gestações subsequentes que expoliando o organismo materno, não permite oferecer ao feto qualquer depósito, tornando-o apto a desenvolver um quadro de anemia ferropriva, se não for medicado corretamente. A verdadeira incidência de anemia ferropriva nas grávidas é até hoje objeto de discussão, pois não foi possível estabelecer uma cifra mínima para os valores hematológicos normais nas grávidas, sobretudo ao fim da gestação. Mesmo em população aparentemente saudável, sem qualquer deficit alimentar importante, foi possível demonstrar que as cifras de hemoglobinas no 7º e 8º meses de gestação, cujos valores, um pouco abaixo dos normais para mulheres não gestantes, eram atribuídos apenas à hidremia gravídica, tiveram seus níveis acrescidos com administração terapêutica de ferro. Este trabalho demonstra a desconfiança com que devem ser aceitas explicações excessivamente elaboradas, sem

bases estatísticas seguras. Na prática clínica, toda gestante deve receber uma dose suplementar de ferro.

A *anemia ancilostomótica* — é curioso imaginar-se hoje em dia que a anemia provocada pela infestação ancilostomótica tivesse levado tantos anos para ter sua causa esclarecida. Porém, até 1920, a anemia foi atribuída à uma intoxicação causada pelo parasito. Tal fato era corroborado (Eurico Villela, com. pessoal) pelo achado em necrópsias de uma medula óssea branca ou amarelada, ao exame macroscópico, que foi indevidamente interpretada como expressão de uma degeneração gorda da mesma. Villela, entretanto, examinou o material ao microscópio e constatou a intensíssima eosinofilia, que explicava o aspecto branco da macroscopia. Propôs então a Walter Oswaldo Cruz, naquela ocasião jovem pesquisador do Instituto de Manguinhos, que investigasse o problema. Fato muito curioso, desde já do conhecimento daqueles pesquisadores, era a ocorrência de maciça infestação ancilostomótica sem anemia, observada nos gaúchos de Corrientes e de regiões limítrofes do Brasil, cuja alimentação era constituída essencialmente por carne. Por outro lado, a grave anemia observada no nosso "matuto", cuja infestação era superponível, mas cuja dieta praticamente não continha carne, evidenciava a importância da dieta na eclosão da anemia. Cruz, numa série de trabalhos rigorosamente científicos (1932, 1934), provou de maneira cabal que a anemia ancilostomótica devia-se única e exclusivamente à depleção de ferro do organismo, resultante da conjugação de uma dieta inadequada e a expoliação parasitária. Esta situação prolongada em sentido vertical, através de gerações, leva a uma rápida degeneração humana, descrita magistralmente por Monteiro Lobato em seu "jeca tatu". Assim, é fascinante observar, especialmente no Vale do Canaã e em Marechal Floriano, no Espírito Santo, que imigrantes alemães e italianos tiveram seus descendentes reduzidos à marginalização econômica em três gerações. São indivíduos com carac-

terísticas arianas, mas de compleição franzina e inteligência tarda, com mucosas pálidas e sinais clínicos de hipossiderose, cujas crianças, nascidas sem o depósito de ferro que as mães não podiam oferecer, já são presas de infestação ancilostomótica maciça, com a conseqüente hipo-oxigenação geral do organismo e, muito especialmente, cerebral. Os trabalhos de Cruz infelizmente foram publicados em uma revista de pouca divulgação entre os hematologistas, as "Memórias do Instituto Oswaldo Cruz", e a etiopatogenia da anemia ancilostomótica teve que ser redescoberta muitos anos mais tarde, através de métodos sofisticados, utilizando radioferro (Foy e Kondi). Porém, todos os modernos trabalhos provam exaustivamente que a "carência marcial deve-se à prolongada deficiência nutritiva", secundada por "atividade helmíntica que ocasiona uma maior eliminação de ferro pelas hemorragias" (Cruz, 1934). A única exceção a esta teoria prevalentemente carencial foi a demonstração, já referida, da importância da perda sangüínea nas infestações maciças de crianças de baixa idade. Nestes casos, a anemia ancilostomótica pode-se comportar como uma anemia espoliativa, com fenômenos hipovolêmicos.

Assim, com Trincão, poderíamos fazer o seguinte esquema fisiopatológico da anemia ancilostomótica:



O esquema, modificado de Trincão, valoriza, ao par da perda digestiva de ferro, o mecanismo dissabsortivo, sempre existente nos indivíduos parasitados. Sobretudo, sabendo-se que a maioria destes indivíduos são poliparasitados e numerosos também são portadores de estrongilóides, cuja interferência no mecanismo da absorção é bem conhecida.

ANEMIAS POS-GASTRECTOMIAS — como relatam Jacobs e Worwood, existem na Grã-Bretanha pelo menos 150.000 pessoas que tiveram seus estômagos removidos devido a úlcera péptica. Acreditam aqueles autores que o entusiasmo pela operação tenha arrefecido nestes últimos anos, mas os pacientes que foram operados sofrem de um importante problema nutricional. Destes, o mais relevante se prende justamente ao ferro, cuja absorção fica seriamente prejudicada, variando um pouco com o tipo da cirurgia efetuada. Um número apreciável destes pacientes foi operado devido à ocorrência de hemorragias, que depletaram seus depósitos de ferro. Além disto, vinham submetidos a dietas lácteas muito pobres de ferro e ingeriam agentes alcalinizantes, como o hidróxido de alumínio, que interferem poderosamente com a absorção do ferro, tanto alimentar como terapêutico. Por tudo isto, estes pacientes, após a cirurgia, são candidatos quase certos à anemia ferropriva, que surge lentamente após um certo número de anos. O fato ocorre, por razões óbvias, muito mais precocemente nas mulheres. A presença de mínimas perdas de sangue podem ser responsáveis pela anemia destes pacientes, como por exemplo a provocada por hemorróidas.

Tratamento da anemia ferropriva — o tratamento envolve duas etapas principais, que na prática são efetuadas quase sempre de modo simultâneo. Na primeira, procede-se à descoberta e eliminação da causa que determinou a depleção de ferro do organismo; na segunda, administra-se o ferro necessário para corrigir a hemoglobina aos seus níveis normais e restaurar os depósitos de ferro. Vários derivados de ferro foram utilizados com esta finalidade, in-

clusive o próprio ferro reduzido. De todos, porém, o que se tem revelado com maior número de vantagens ainda é o sulfato ferroso, cuja atividade terapêutica é excelente e cujos efeitos secundários são aceitáveis. Encontra-se no mercado uma lista enorme de produtos mais ou menos elaborados. Todos alegam um efeito terapêutico análogo ou superior ao do sulfato ferroso, que é sempre utilizado como padrão. Também alegam efeitos secundários muito menores, especialmente no que se refere ao problema da tolerância digestiva. Isto não é verdade. Quando administrados em doses equivalentes de ferro, estes produtos apresentam efeitos colaterais com diferenças pouco significativas em relação ao sulfato ferroso, como provam estudos científicos não patrocinados por fabricantes interessados num determinado produto. E quando os efeitos são menos acentuados, isto geralmente significa uma quantidade menor de ferro absorvida. Há, por exemplo, um produto comercial cujo ferro é liberado lentamente durante o seu trânsito gastro-intestinal. Ora, como o ferro é somente absorvido pela mucosa do duodeno e do jejuno proximal, a maior parte do ferro administrado desta maneira não é absorvida. Logicamente, o produto apresenta menos efeitos colaterais. Mas também não corrige a anemia de modo adequado. Os outros produtos, como o fumarato, o gluconato e o succinato, apresentam índices de absorção nitidamente semelhantes aos do sulfato. Todos apresentam fenômenos de intolerância digestiva quando as doses de ferro elementar administradas são semelhantes. A absorção é melhorada quando o ferro é administrado com o estômago vazio, mas nestes casos a intolerância digestiva é muito mais intensa. A tendência atual é de administrar doses relativamente pouco elevadas de ferro (100 a 200 mg de ferro elementar por dia), em doses distribuídas após as refeições principais. O único acréscimo que pode ser feito e que é comprovadamente útil é o de ácido ascórbico. A administração de 30 mg de sulfato ferroso conjuntamente com 100 mg de ácido ascórbico aumenta sua absorção de

10%; doses maiores de vitamina podem ainda elevar esta porcentagem de absorção.

O maior problema no tratamento de pacientes com anemia ferropriva é que um número elevado de pacientes não tomam a medicação (Bonnar e cols., 1971). Por esta razão vêm-se com frequência pacientes portadores de anemias hipocrômicas, facilmente corrigíveis, peregrinar em ambulatórios e consultórios. Nestes casos, o único meio de corrigir a anemia é administrar ferro, por via parenteral. Além desta indicação, sem apoio científico, mas prático, o ferro parenteral deve ser utilizado nos raros casos de intolerância digestiva absoluta pelo ferro oral e nos pacientes com problemas disarbitrios. Destes, o mais frequentemente observado é o devido à gastrectomia sub-total, como já foi discutido.

Vários produtos para a administração intramuscular foram propostos, dos quais o mais utilizado é o ferro-dextran. Após um alarme inicial de ocorrência de malignidade no sítio da injeção, felizmente não confirmada, o produto tem sido largamente utilizado na Inglaterra e nos Estados Unidos. O sacarato de ferro foi introduzido na Alemanha e tem sido utilizado em administrações intravenosas, em doses iniciais de 10 a 20 mg e até em doses de 100 mg. Os resultados são bons. Entretanto, a rapidez exibida nos primeiros dias de tratamento, que é cerca de 4 vezes maior que o tratamento oral, cai rapidamente, e a correção da anemia processa-se tão lentamente quanto com o tratamento convencional. O autor não vê qualquer razão para um tratamento de emergência em caso de anemias ferroprivas. O tratamento deve ser sempre tentado por via oral, e os resultados são bons na imensa maioria dos casos. Sua falha deve-se mais à personalidade do paciente. Nestes casos, e naqueles em que há uma clara deficiência de absorção, então o ferro intramuscular pode ser utilizado, com cuidados para não determinar manchas cutâneas por refluxo da injeção, que serão motivos de amargas recriminações por pacientes do sexo feminino. As injeções devem ser administradas em ritmo de

uma ou duas por semana, acompanhando pelo hematócrito. Quando este estiver normalizado, administrar mais 500 mg de ferro, para restaurar os depósitos. Isto pode ser efetuado com injeções semanais. Aliás, o problema das correções dos depósitos de ferro, após a cura da anemia, constitui a maior dificuldade na terapêutica oral da anemia ferropriva: para obter-se a restauração dos depósitos, o ferro deve ser administrado em pequenas doses durante um prazo adicional de cerca de três meses, embora não se saiba com segurança se este é efetivamente o prazo correto.

Raramente um paciente portador de anemia hipocrômica tem indicação cirúrgica imediata, como por exemplo a histerectomia na presença de miomas, cujo sangramento determinou anemia espoliativa. Nestes casos — e somente nestes casos — o paciente deve ter sua anemia corrigida por reposição transfusional pré-operatória. Não há qualquer outra indicação transfusional para a anemia hipocrômica não complicada.

Referências bibliográficas

- Baird, I.M.: Gastrointestinal causes of Iron deficiency. *Clinics in Hematology*, 2: 291, 1973.
- Bessis, M.: *Cellules du sang.* Masson & Cie. Paris, 1972.
- Beutler, E., Fairbanks, V.F. e Fahey, J.L.: *Clinical disorders of iron metabolism.* Grune & Stratton, New York, 1963.
- Beveridge, B.R. et al.: Hypochromic anaemia. A retrospective study and follow-up of 378 in-patients. *Quarterly Journal of Medicine* 34: 145, 1965.
- Burman, D.: Iron deficiency in infants and children. *Clinics in Hematology*, 2: 257, 1973.
- Committee on Iron Deficiency: Iron Deficiency in the United States. *J.A.M.A.* 203: 407, 1968.
- Conrad, M.E. e Crosby, W.H.: Intestinal mucosal mechanisms controlling iron absorption. *Blood*, 22: 406, 1963.
- Crosby, W.H.: Mucosal block: an evaluation on concepts relating to control of iron absorption. *Seminars in Hematology*, 3: 299, 1966.
- Cruz, W.O.: Pathogenesis of anaemia in hookworm disease. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 29: 263, 1934.

- Erlandson, M.E.: Iron Metabolism and iron deficiency anemia. *Pediatrics Clin. of North Am.* 9: 673, 1962.
- Foy, H. e Kondi, A.: Hookworm in the aetiology of tropical iron deficiency anaemia. Radio-isotope study. *Transactions of the Royal Soc. Trop. Med. and Hyg.* 54: 419, 1960.
- Garby, L.: Iron deficiency: definition and prevalence. *Clinics in Hematology*, 2: 245, 1973.
- Hallberg, L. Harweth, H.G. e Vannotti, A.: Iron Deficiency — Pathogenesis, clinical aspects, therapy. Academic Press, ed. London, 1970. (Colloquia Geigy).
- Hillman, R.S. e Finch, C.: *Red Cell Manual*. F.A. Davis Co. Philadelphia, 1974.
- Jacobs, A. e Werwood, M.: Iron metabolism, iron deficiency and overload. In: Hardisty, R.M. e Weatherall, D.J. (eds.): *Blood and its disorders*. Blackwell Scientific Pub. Oxford, 1974. Pg. 332.
- Lehmann H. e Huntsman, R.G.: Man's hemoglobins. North-Holland ed. Amsterdam, 1974.
- Mendel, G.A.: Erythropoiesis and iron absorption. In: Jacobson, L.O. e Doyle, M. (eds.): *Erythropoiesis*. Grune & Stratton New York, 1962. Pg. 247.
- Moore, C.V. e Brown, E.B.: El metabolismo del hierro. *Documenta Geigy, Acta Clinica*. J.R. Geigy ed. Basle, 1969.
- Pollycove, M.: Iron Metabolism and kinetics. *Seminars in Hematology*, 3: 235, 1966.
- Rybo, G.: Physiological causes of iron deficiency in women: menstruation and pregnancy. *Clinics in Hematology*, 2: 269, 1973.
- Schade, S.G. Cohen, R.J. e Conrad, M.: Effect of HCl on iron absorption. *New Eng. J. Med.* 279: 672, 1968.
- Trincão, C.: *Lições de Hematologia Tropical*. Livraria Luso-Espanhola. Lisboa. 1955.
- Villela, E.: comunicação pessoal.
- Weinstein, I e Beutler, E.: *Mechanisms of Anemia*. McGraw Hill Book Co. New York, 1962.

Plancha VI

Figura 1 — Aspecto da língua lisa e despapilada em anemia ferropriva avançada.

Figura 2 — Aspecto das unhas frágeis — e desfolhando em camadas, com superfície côncava (coiloniquia). Caso de anemia ferropriva extremamente grave em indivíduo gastrectomizado, com perda sangüínea crônica.

Figura 3 — Aspecto do sangue periférico em anemia ferropriva: notar a hipocromia e microcitose (comparar com as dimensões do eosinófilo).

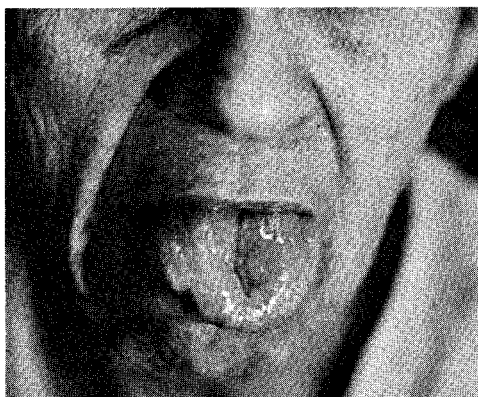
Figura 4 — Radiografia do esôfago em síndrome de Plummer-Vinson. Notar a presença de membra-

nas ao nível do hipofaringe.

Figura 5 — Clister opaco demonstrando numerosos divertículos. Caso de anemia ferropriva por expoliação digestiva de sangue oculto, em indivíduo idoso.

Figura 6 — Imagem lacunar cecal, demonstrada por clister opaco. Caso de anemia ferropriva por sangramento digestivo oculto, por carcinoma do ceco.

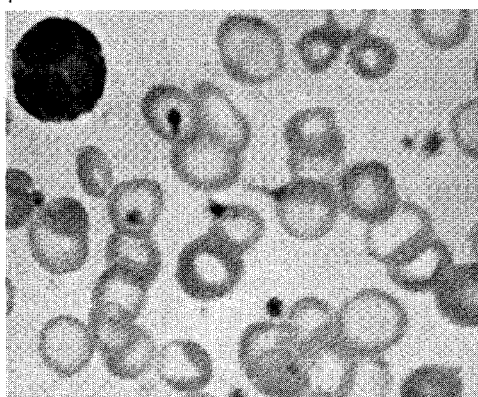
Figura 7 — Peça cirúrgica de carcinoma juxta-cecal em paciente com anemia ferropriva.



1



2



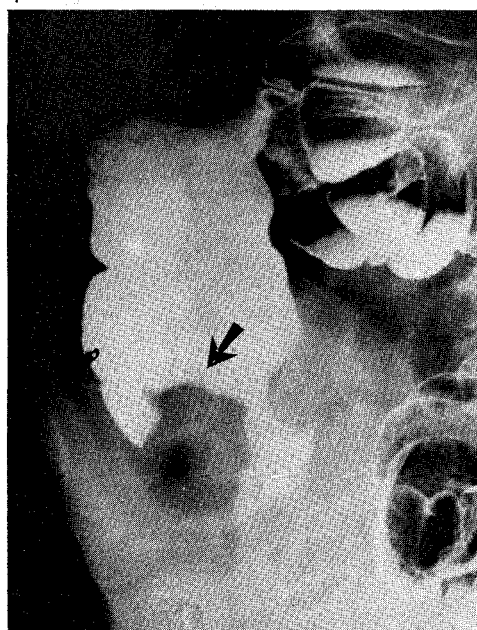
3



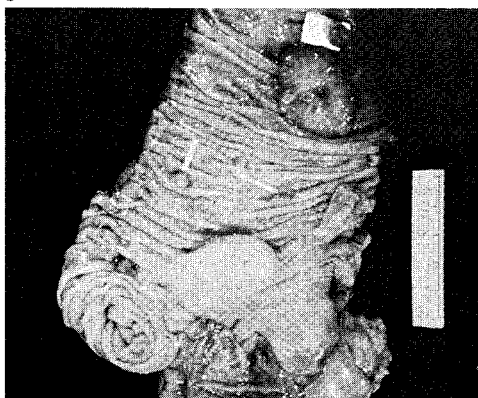
4



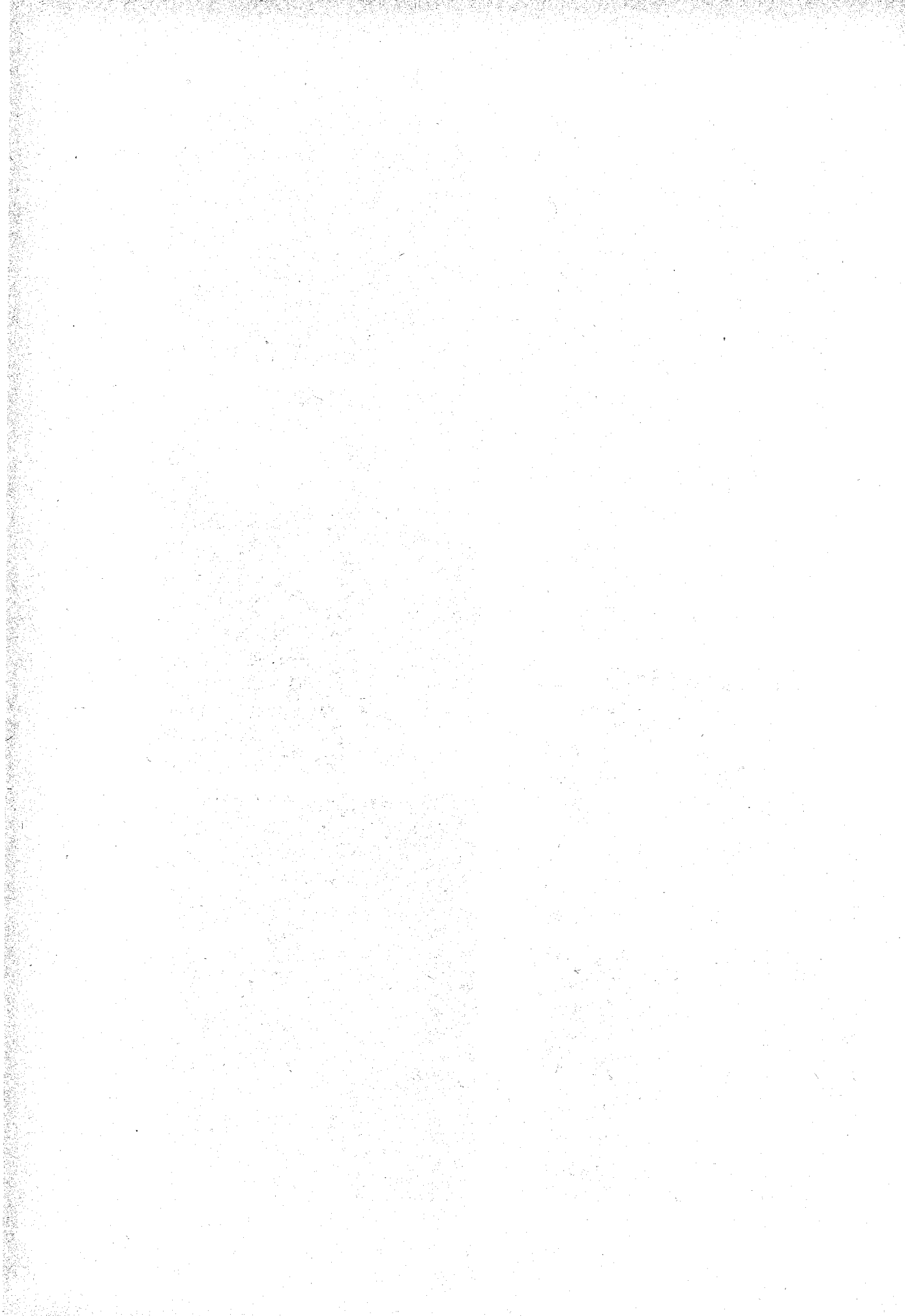
5



6



7



Capítulo VII

As anemias megaloblásticas

Tanto as deficiências de vitamina B_{12} como as de folato produzem modificações morfológicas idênticas na medula óssea e no sangue periférico. Por isto, a carência destes dois fatores é habitualmente estudada sob a rubrica de anemias megaloblásticas ou anemias macrocíticas, a primeira referindo-se ao achado medular, a segunda à citomorfologia do sangue periférico. Tanto os folatos como a vitamina B_{12} participam da síntese das purinas e das pirimidinas e, através destas, da síntese do ADN e do ARN. A deficiência de qualquer uma destas vitaminas determina modificações estruturais na morfologia do núcleo das células de regime mitótico ativo e que, portanto, necessitam de uma síntese elevada de ADN. Estas modificações são visualizadas com mais facilidade nos precursores eritropoiéticos, denominados, nestas condições, megaloblastos e caracterizados não só por suas dimensões maiores, como o nome indica, mas também pela delicadeza da rede cromatínica, resultante de uma síntese inadequada de ADN. O volume aumentado dos megaloblastos persiste em sua progênie, e os glóbulos ver-

melhos resultantes, ao atingirem o sangue periférico, exibem um volume muito maior que o dos eritrócitos normais, sendo por isto denominados macrócitos. Entretanto, apesar desta proeminência nos transtornos eritropoiéticos, a carência de vitamina B_{12} e de folatos determina uma doença geral, que atinge todas as células mitóticas do organismo em grau mais ou menos acentuado, como será discutido no decorrer deste Capítulo.

Deficiências da vitamina B_{12}

A vitamina B_{12} foi uma das últimas vitaminas do complexo B a ser isolada e apesar de um número formidável de investigações publicadas a seu respeito (Chanarin, Harris e Kellermeier, Smith) muito pouco ainda se conhece sobre a sua função bioquímica exata. Da mesma forma que outras vitaminas do grupo B, a vitamina B_{12} age como coenzima de reações enzimáticas bem definidas. Junto com o ácido fólico, ela participa da transferência de grupos metil na síntese da metionina (Figura 7.1). Foi sugerido que o motivo da transformação

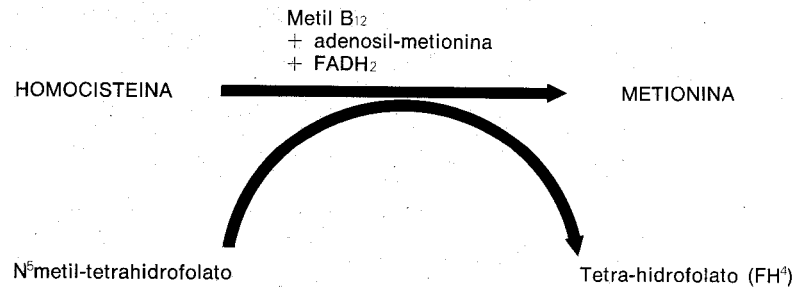


Figura 7.1

megaloblástica da eritropoiese, que tanto pode ocorrer na carência de B₁₂ quanto na de folatos, seria relacionado com a falha deste elo metabólico, no qual ambas vitaminas são essenciais. A consequência mais importante desta reação não é propriamente a síntese da metionina, mas sim a regeneração do tetrahidrofolato a partir do 5-metil-tetrahidrofolato, pois o ácido fólico só é ativo nesta forma de ácido tetrahidrofólico (FH₄), na qual exerce as funções de doador do radical metil, indispensável à síntese da timidina. Quando há deficiência de vitamina B₁₂, supõe-se que o folato é metabolicamente acumulado como 5-metil-tetrahidrofolato, não havendo então o indispensável fornecimento de sua forma ativa para as etapas metabólicas sucessivas. Há algumas provas convincentes da redução da síntese de timidilato e, conseqüentemente, de ADN, na anemia perniciosa. Esta hipótese é denominada "armadilha do metil-folato" e explica o achado habitual na anemia perniciosa de altos níveis séricos de folatos. Esta teoria também explica a razão porque testes específicos de deficiência de folatos são positivos em casos de carência de vitamina B₁₂, como por exemplo o teste do FIGLU, pois nestas condições não se disporia de uma forma ativa (FH₄) do ácido fólico. Igualmente, por esta teoria, é possível explicar porque a transformação megaloblástica da medula óssea pode depender tanto da carência de vitamina B₁₂ quanto de ácido fólico, como também porque anemias megaloblásticas dependentes de carência de B₁₂ podem responder bem à administração de doses elevadas de ácido fólico.

A outra reação conhecida no organismo dos mamíferos que exige a presença da vitamina B₁₂ é a isomerização do metil-malonil CoA a succinil CoA. O conhecimento desta reação permitiu a realização de mais um teste de deficiência da vitamina B₁₂, a detecção urinária do ácido metil-malônico, que constitui uma prova absolutamente específica para demonstrar a carência de B₁₂. Entretanto, afóra o desenvolvimento desta técnica, ignora-se a função metabólica desta segunda reação em que participa a vitamina B₁₂. Não são conhecidas outras reações metabólicas relacionadas com a vitamina B₁₂. Também, até o momento, não se dispõe de qualquer explicação bioquímica satisfatória para a neuropatia determinada pela vitamina B₁₂. Algumas investigações, datando de 1966, atribuíram à vitamina B₁₂ papel na metilação do ARN de transferência, mas estas investigações não foram confirmadas até o presente. Se uma perturbação no metabolismo do ARN é responsável pela neuropatia da deficiência de vitamina B₁₂, isto representa até o momento uma mera suposição, sem qualquer lastro experimental.

A vitamina B₁₂ é produzida exclusivamente pelas bactérias e não se encontra presente nos vegetais. Os animais obtêm a vitamina B₁₂ que necessitam através da absorção digestiva pelos mamíferos ruminantes da vitamina B₁₂ sintetizada pelas bactérias intestinais; os outros animais conseguem a vitamina alimentando-se com a carne destes animais. Na dieta humana ocidental, a quantidade diária de vitamina B₁₂ excede amplamente as necessidades habituais:

5 a 30 microgramos diários, contra a necessidade diária de 1 a 3 microgramos. O fígado contém cerca de 2 a 3 mg de vitamina B_{12} armazenada, que é suficiente para garantir o suprimento orgânico por 3 a 4 anos.

Absorção — existem dois mecanismos de absorção da vitamina B_{12} . Um é passivo e ocorre tanto no jejuno como no íleo, sendo rápido, mas extremamente ineficiente, pois apenas 1% da vitamina B_{12} alimentar pode ser absorvida por este processo. O segundo mecanismo é ativo e ocorre principalmente no íleo no homem e é altamente eficiente. (Figura 7.2). Constitui o mecanismo normal pelo qual o organismo adquire a vitamina B_{12} e é mediado pelo **fator gástrico intrínseco**.

A vitamina B_{12} de origem alimentar é liberada dos complexos protéicos por

enzimas no estômago, duodeno e jejuno, e combina-se rapidamente, molécula à molécula, com o fator intrínseco. Todas as formas de apresentações habituais da vitamina B_{12} combinam-se com o fator intrínseco que é capaz de diferenciá-las de estruturas muito próximas, mas sem ação vitamínica (pseudo-vitaminas B_{12}).

O fator intrínseco é uma glicoproteína, de peso molecular de 50 a 60.000, produzida nos microsomas do retículo endoplasmático das células gástricas parietais no fundo e no corpo do estômago, no homem. O complexo fator intrínseco-vitamina B_{12} é resistente à digestão enzimática e passa ao íleo, onde é recolhido por receptores específicos das células ileais absorptivas. A ligação à superfície destas células exige a presença de cálcio e pH neutro e ocorre, ao que tudo indica, por um processo físico, não consumindo energia. A vitamina B_{12} entra na célula ileal, e o destino final do fator intrínseco não

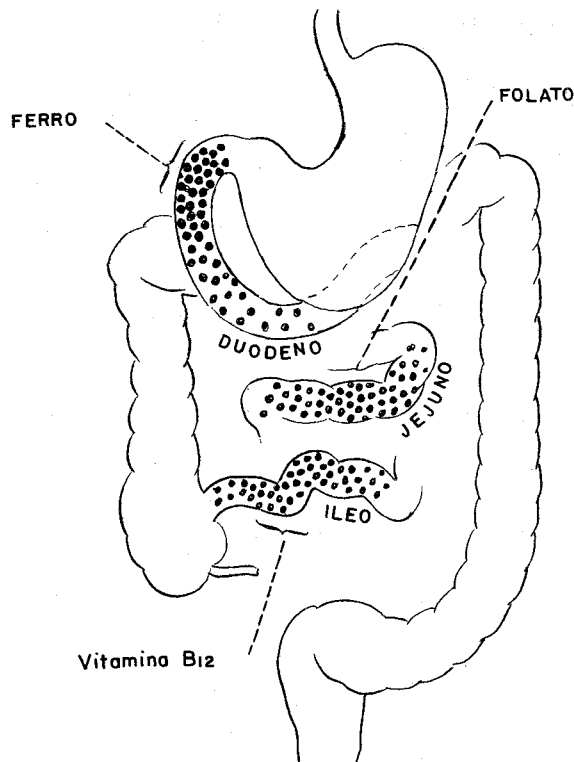


Figura 7.2 — Principais sítios de absorção de alguns fatores essenciais à eritropoiese normal (cortesia de Leavell e Thorup: Clinical Hematology, Saunders, Philadelphia, 1971).

é conhecido. Sabe-se apenas que não penetra na corrente circulatória, onde a vitamina B₁₂ chega após sofrer modificações químicas de natureza incompletamente conhecidas. Ao penetrar na circulação, a vitamina B₁₂ é captada pela proteína responsável pelo seu transporte, a transcobalamina II.

O íleo tem uma capacidade limitada de absorver vitamina B₁₂, possivelmente devido à disponibilidade limitada de sítios receptores: a administração de 1 micrograma de vitamina B₁₂ pode facilmente ser absorvida totalmente; já com a administração de 2 microgramas é observada uma absorção apenas parcial. Além do que, quando são administradas doses de vitamina B₁₂ ligadas ao fator intrínseco, as células ileais tornam-se refratárias a doses subseqüentes por um período de 6 ou mais horas.

Diariamente, uma quantia relativamente elevada de vitamina B₁₂ é eliminada pela bile, oscilando de 0,5 a 6 microgramas. Esta vitamina é novamente reabsorvida no íleo, estabelecendo-se assim um ciclo entero-hepático normal. Na vigência de processos disabsortivos, esta eliminação biliar pode ser uma concausa importante na determinação da depleção orgânica de vitamina B₁₂.

A vitamina B₁₂ é transportada no plas-

ma por duas proteínas: a primeira é a **transcobalamina I (TC I)**, que é uma alfa-globulina e apresenta-se com uma saturação de vitamina B₁₂ de aproximadamente 2/3. A outra proteína é a **transcobalamina II (TC II)**, que é uma beta-globulina e apresenta uma saturação de apenas 5% de vitamina B₁₂. Ao que parece, esta TC II, capaz de ligar-se até 1.000 pg por 100 ml de vitamina B₁₂, é a verdadeira proteína de transporte da vitamina B₁₂, sendo a TC I apenas uma proteína de armazenamento, encontrada também no sangue circulante (Hall).

Deficiências de vitamina B₁₂

As causas mais comuns de deficiência de vitamina B₁₂ no homem devem-se a transtornos digestivos, gástricos ou ileais. No primeiro caso é ocasionado pela inexistência do fator intrínseco secretado pelo estômago. No segundo deve-se à incapacidade da mucosa ileal de absorver a vitamina B₁₂ conjugada com o fator intrínseco. Existem numerosas outras causas, com a própria deficiência dietética ou a utilização inadequada por bactérias ou parasito no intestino. Estas causas, muito mais raras, estão descritas na Tabela VII.1 e serão sumariamente discutidas após o estudo destas causas principais.

Causas principais de deficiência de vitamina B₁₂

I — NUTRICIONAL	vegetarianos	
II — MÁ ABSORÇÃO:	1) Causas gástricas	— anemia perniciosa — congênita adquirida — gastrectomia total ou subtotal
	2) Causas intestinais	<div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="flex: 1;"> i) Alças cegas com estagnação ii) Esprúe tropical iii) Ressecção ileal e doença de Crohn iv) Má absorção seletiva com proteinúria v) Diphylobotrium vi) Medicamentos que alteram o pH ileal vi) Alcool vii) Tóxicos e medicamentos </div> <div style="flex: 0.5; font-size: 3em; margin: 0 10px;">{</div> <div style="flex: 1;"> diverticulose intestinal fistula ileo-cólica alça cega anatômica estenoses intestinais </div> </div>

Tabela VII.1

Seg. Hoffbrand, mod.

A anemia perniciosa

Esta é mais importante condição relacionada à deficiência de vitamina B₁₂ nos países europeus e nos Estados Unidos. Sua frequência relativa entre nós não é tão elevada e praticamente só é encontrada em descendentes de europeus, sendo extremamente rara entre indivíduos negros e mestiços (Jamra). Na Inglaterra, a anemia perniciosa é encontrada em uma proporção de um paciente para 1.000 habitantes. Na experiência do Hospital dos Servidores do Estado, foram diagnosticados pouco mais de 20 casos numa população de 500.000 pacientes, o que perfaz aproximadamente 1 paciente para cada 25.000 consulentes, o que daria uma cifra significativamente mais baixa que a encontrada na Inglaterra. Cerca de 20 a 30% dos pacientes com anemia perniciosa têm um parente com a mesma condição, o que faz supor a existência de um fator genético. A incidência nos homens e nas mulheres é idêntica, e o maior índice é encontrado entre indivíduos em torno de 60 anos, sendo excepcionalmente diagnosticada abaixo dos 40 anos de idade.

Fisiopatologia e etiopatogenia — a anemia perniciosa deve-se fundamentalmente à ausência de fator intrínseco no estômago de pacientes afetados por uma gastrite atrófica (Glass). A inexistência deste fator impede a absorção da vitamina B₁₂ pelo íleo, e toda a vitamina proveniente da dieta é perdida, destruída pelo processo digestivo, utilizada pelas bactérias intestinais ou eliminada pelas fezes. Da mesma forma, a vitamina B₁₂ que o organismo tinha acumulado no fígado, antes do advento da falta completa de fator intrínseco, é perdida pela eliminação biliar quotidiana e a sua não reabsorção pela falta do fator gástrico. Assim, tanto a não absorção da vitamina B₁₂ alimentar quanto a lenta depleção dos depósitos por este e outros mecanismos secundários levam o organismo à exaustão de suas reservas de vitamina B₁₂, e instala-se, progressivamente, a carência com suas graves consequências sistêmicas.

No centro de toda etiopatogenia da anemia perniciosa encontra-se a presença da gastrite atrófica, e há vários anos sabe-se que o diagnóstico da anemia perniciosa só pode ser firmado com a presença da acloridria histamino-resistente. Os estudos mais modernos, utilizando os métodos endoscópicos atuais, permitiram demonstrar na anemia perniciosa a presença constante de uma atrofia da mucosa gástrica ou de uma gastrite muito intensa (Glass). Ao que tudo faz crer, a presença desta atrofia gástrica leva tanto à incapacidade das células parietais secretarem o fator intrínseco, como as glândulas fúndicas o ácido clorídrico.

A interpretação sobre a origem desta atrofia gástrica foi objeto de numerosas especulações. O primeiro fator a chamar a atenção dos investigadores foi a presença de anemia perniciosa em mais de um membro, em várias famílias, o que indicava a existência de um fator genético na sua eclosão. Igualmente foi possível demonstrar um aumento de incidência de gastrites de intensidades variáveis e de acloridria nos parentes de pacientes com anemia perniciosa.

Por outro lado, a demonstração de anticorpos contra as células parietais existentes nos pacientes portadores de anemia perniciosa e, com muita frequência, em seus parentes, trouxe uma nova e interessante linha de pesquisa ao problema. Estes anticorpos são detectados por imunofluorescência ou técnica de fixação do complemento em mais de 90% dos pacientes adultos portadores de anemia perniciosa. Sua incidência também é elevada em seus parentes, mas também é possível demonstrar a sua existência em um número expressivo de indivíduos aparentemente normais e sem qualquer parentesco com estes pacientes. De um modo geral, estes indivíduos eram de idade avançada. Foi igualmente possível demonstrar a presença destes anticorpos em condições com imunidade alterada, como a tireoidite de Hashimoto, a artrite reumatóide, a hepatite crônica ativa e numa série de outras condições. Além de sua presença no soro, o anticorpo contra as células gás-

tricas parietais foi encontrado também no suco gástrico dos indivíduos portadores de anemia perniciosa.

Afora estes anticorpos contra as células gástricas, os pacientes com anemia perniciosa apresentam **anticorpos contra o fator intrínseco**. Estes anticorpos são de dois tipos, I e II. Ambos são de natureza IgG. O tipo I impede a combinação da vitamina B₁₂ com o fator intrínseco, e o tipo II é um anticorpo do tipo "precipitante", que ataca o fator intrínseco, esteja ele ligado ou não à vitamina B₁₂. O anticorpo do tipo I, bloqueador, é encontrado no soro em cerca de 55% dos casos de anemia perniciosa, e o anticorpo do tipo II, precipitante, em 35%. Estes fatores são raramente encontrados em outras condições além da anemia perniciosa: somente o anticorpo do Tipo I foi encontrado em alguns casos de tireoidite de Hashimoto, e em parentes de portadores de anemia perniciosa. Estes anticorpos contra o fator intrínseco podem ser demonstrados no suco gástrico em 80% dos pacientes portadores de anemia perniciosa. A ação destes anticorpos é ótima na ausência de ácido clorídrico, como ocorre na anemia perniciosa.

Além desta demonstração da existência de anticorpos, a anemia perniciosa tem a propriedade de responder à administração de glicocorticóides: surge primeiramente uma melhoria da gastrite, com regeneração parcial da mucosa, após o que se restabelece um certo nível de secreção de fator intrínseco, com recuperação parcial da absorção de vitamina B₁₂. Com a suspensão da administração de glicocorticóides, a recaída ocorre em poucas semanas. (Bagett e Welsh)

Todos estes fatos apontam para a prevalência do defeito gástrico como lesão primeira na anemia perniciosa. Muito possivelmente existe um substrato genético, sobre o qual, possivelmente, é enxertado um problema de natureza auto-imune. Mas não se deve esquecer que este ponto de vista representa no momento apenas uma especulação hipotética, com foros de verdade científica, mas ainda esperando por comprovação. Sobreretudo, resta explicar a ocorrência de

fatores imunológicos semelhantes em pacientes isentos de anemia perniciosa, e porque estes fatores contra as células gástricas dariam origem somente em alguns indivíduos à gastrite atrófica e à anemia perniciosa.

Alguns autores têm pretendido estabelecer correlações entre a anemia perniciosa dos adultos e a denominada **anemia perniciosa da infância**. (McIntyre e cols.). Mas tudo demonstra que esta é uma condição de etiopatogenia variável e compreende pelo menos duas formas. A primeira seria realmente muito semelhante à do adulto e seria caracterizada pela presença de uma anemia megaloblástica associada à atrofia gástrica e acloridria, mas sem a presença de fatores contra as células parietais de natureza imunológica. A maioria destes casos são associados com endocrinopatias, doença de Addison ou hipoparatiroidismo. O segundo grupo, cuja ocorrência é menos rara, apresenta uma anemia megaloblástica na ausência de lesões gástricas e com secreção normal de fator intrínseco. Estes pacientes surgem com anemia no segundo ou terceiro ano de vida, quando se esgotam as reservas de vitamina B₁₂ de origem materna. Trata-se de uma condição de tipo recessivo autossômica, tendo sido possível demonstrar em alguns pacientes a presença de um fator intrínseco inerte (Hoffbrand). Como se vê, esta segunda forma nada tem a ver com a etiopatogenia da forma do adulto. Na primeira, muito possivelmente, condições de imunidade alterada contribuiriam para uma lesão gástrica precoce, com todas suas consequências fisiopatológicas. Trata-se, é importante salientar, apenas de uma possibilidade teórica, ainda não convenientemente comprovada.

Outro dado extremamente convincente da importância central da lesão gástrica na eclosão da anemia perniciosa é a ocorrência de anemias megaloblásticas em indivíduos submetidos à gastrectomia total. O nível sérico da vitamina B₁₂ cai ao fim de 6 meses, e a anemia desenvolve-se após um prazo de 3 a 4 anos, à medida que se esgota a reserva hepá-

tica de vitamina B₁₂.

A deficiência de fator intrínseco e a conseqüente carência e progressiva depleção orgânica em vitamina B₁₂ explicam de modo convincente a fisiopatologia da anemia nestas condições. A medula, submetida à carência deste fator toma progressivamente a morfologia megaloblástica, cuja caracterização será descrita no parágrafo referente aos achados hematológicos. Esta morfologia megaloblástica atinge tanto a eritropoiese, onde é mais evidente e prevalente, quanto a hematopoiese em geral. Há uma progressiva hiperplasia medular, com prevalência eritropoiética, que confere aos preparados a aparência de uma grande hiperatividade eritropoiética. Esta aparência é reforçada pela presença de numerosas figuras mitóticas, sobretudo da série vermelha. Entretanto, este quadro sugestivo de hiperatividade é apenas morfológico. Os estudos eritrocínéticos da hematopoiese megaloblástica demonstram, com o uso de glicina marcada com ¹⁵N e com outras técnicas radioisotópicas mais elaboradas, uma atividade cinética extremamente lenta nos megaloblastos. Também os estudos ferrocínéticos (Hillman e Finch) demonstraram a presença de uma marcada "eritropoiese ineficaz", isto é, há grande captação do ferro administrado pela medula óssea, expresso pela rápida meia-depuração do radioferro, (expressão da "eritropoiese total"), com um mínimo retorno deste radioferro à circulação sob a forma de eritrócitos marcados (expresso na denominada "curva de utilização", que indica a "eritropoiese eficaz"). Com este método, e com outras técnicas estudando a dinâmica dos pigmentos derivados da hemoglobina, foi possível demonstrar que a maior parte da produção eritropoiética da medula óssea é "ineficaz", ou seja, que os megaloblastos falham em sua missão de formar eritrócitos e, em sua maioria, são destruídos dentro da própria medula óssea. Esta elevada destruição intramedular ("aborto" eritropoiético na expressão da escola francesa) é a responsável pelos sinais de hiperhemólise de longa data, demonstrados na anemia

de Addison-Biermer, a qual é caracterizada sobretudo por um nível elevado de bilirrubinemia de modalidade indireta.

Por outro lado, a carência de vitamina B₁₂ determina modificações morfológicas na granulocitopoiese e na trombocitopoiese. Na primeira encontram-se principalmente os denominados metamielócitos gigantes; na segunda forma hiperdiplóides, multinucleadas. Tanto um caso quanto o outro resultam numa produção deficiente de granulócitos e de plaquetas com alterações morfológicas características: a presença no sangue periférico de neutrófilos plurisegmentados (Plancha VII.6) e de macroplaquetas. Em alguns casos, a granulocitopenia e trombocitopenia da anemia perniciosa podem ser muito marcadas.

A fisiopatologia das manifestações neurológicas da anemia de Addison-Biermer continua inteiramente obscura.

Quadro clínico da anemia perniciosa — raramente o diagnóstico da anemia perniciosa é efetuado apenas com a história clínica e o exame físico do paciente. Vez por outra, porém, a associação de um quadro anêmico, com fenômenos de glossite e neurológicos, poderá levar o clínico atento para a verdadeira pista diagnóstica. (Plancha VII.2)

Davidson verificou que o sintoma inicial mais comum é o cansaço fácil e a fraqueza geral, que foram relatados por 90% dos pacientes. A dispnéia de esforço foi referida por 70%, a presença de parestesias por 40% e urência na língua por 25%. Embora a maioria dos pacientes se queixasse de fenômenos digestivos vagos, a existência de diarreia foi verificada em apenas 9% dos pacientes. Além da palidez, o achado mais comum ao exame físico foi de uma glossite atrófica, encontrada em 64% dos pacientes. Na maioria dos casos, somente é vista uma atrofia papilar das bordas da língua. Porém, em alguns casos, esta atrofia estende-se à toda face superior da língua, conferindo um aspecto liso e brilhante (Plancha VII.3). Menos freqüentemente observa-se a modificação de cor, tomando a língua nestes casos um tom de fuc-

sina e sendo denominada glossite de Hunter. Por vezes ocorrem, simultaneamente, fissuras e exulcerações. Um grau moderado de febre foi encontrado em 22% dos pacientes e houve o achado de uma pequena esplenomegalia em 8%.

O comprometimento neurológico foi encontrado na série de Davidson em apenas 7% dos casos. Esta incidência depende basicamente do critério adotado para um caso ser considerado como afetado e por outro lado do cuidado com que o exame neurológico é efetuado. Jamra, em sua extensa monografia publicada sobre o assunto, em 1947, demonstrou a presença de manifestações neurológicas em 27,5% de 30 casos estudados.

A síndrome usualmente encontrada é descrita como uma "degeneração combinada sub-aguda dos cordões posteriores e laterais da medula espinal". Mas, como acentua Hughes-Jones, esta designação não foi particularmente feliz, pois o início da degeneração é insidioso e não sub-agudo, e as lesões podem afetar os cordões posteriores ou laterais e não serem necessariamente combinadas. Além do que, a síndrome inclui com muita frequência lesões dos nervos periféricos, e não só da medula espinal.

Por vezes os neurologistas (Eramo e Levi) têm dificuldade em distinguir com clareza se a afecção comprometeu os nervos periféricos ou a medula espinal, pois em ambas condições os reflexos músculo-tendinosos e a sensibilidade postural e vibratória podem estar comprometidas e ocorrer ataxia. Entretanto, a presença de dor à compressão dos músculos das panturrilhas favorece o diagnóstico de neuropatia periférica, enquanto a presença de uma acentuada redução da sensibilidade postural e vibratória favorece o comprometimento central. Não raramente o sinal de Babinsky é positivo, indicando o comprometimento dos feixes piramidais. O quadro neurológico pode variar de um caso para outro na medida em que os cordões laterais e posteriores são afetados e na coparticipação da neuropatia periférica. Além destes sinais puramente neurológicos, não é incomum

que o paciente portador de anemia de Addison-Biermer exiba um quadro mental, extremamente variável de um caso para outro. O usual é a presença de um estado confusional ou mesmo torporoso, mas, por vezes, os pacientes podem desenvolver comportamento psicótico. Em geral, há pronta recuperação com a administração de vitamina B₁₂. Historicamente, esta complicação era responsável pelo óbito de vários pacientes com anemia perniciosa, no quadro denominado "estupor anêmico".

Os outros achados na anemia perniciosa referem-se sobretudo ao aparelho digestivo. O mais das vezes estes pacientes queixam-se de problemas dispépticos, certamente relacionados com a gastrite atrófica. Os sintomas são muito variáveis, como sensação de plenitude pós-prandial, intolerância por certos alimentos, etc. Destas queixas, porém, a mais freqüente é a perda de apetite, que ocorre praticamente em todos pacientes. A freqüência de diarreia varia muito com as diferentes estatísticas. Na série referida de Davidson foi verificada em 7% dos casos; Jamra observou em 1/4 de seus casos e Wintrobe refere a existência em até 50% dos pacientes. Nos casos de Jamra, foram observadas evacuações diárias de 4 a 6 vezes por dia, pastosas ou líquidas, claras, de cheiro pútrido, por vezes acompanhadas de resíduos alimentares não digeridos. Entretanto, estes fenômenos diarreicos nos portadores de anemia de Addison-Biermer não assumem as características disabsortivas do espreue.

Em conclusão, pode-se afirmar que a anemia perniciosa não tem um quadro particular ou típico de apresentação. Conforme o predomínio da anemia, sinais neurológicos ou outros, pode-se compor uma condição clínica que raramente permite ao médico o seu diagnóstico, como o demonstra a observação de Hall: em 40 pacientes admitidos em seu Hospital, apenas 1 teve seu diagnóstico de anemia perniciosa estabelecido pelo médico que o internou.

Finalmente, um aspecto importante é a analogia entre os sintomas iniciais da anemia perniciosa e do câncer gástri-

co, como salienta Seaton e Goldberg. É totalmente impossível, em bases clínicas, estabelecer a distinção entre as duas condições, o que levou, na série daqueles autores à suspeita diagnóstica de carcinoma gástrico em 1/5 dos pacientes portadores de anemias perniciosas. As relações da anemia perniciosa com o câncer gástrico serão discutidas no item referente ao tratamento e evolução.

Aspectos hematológicos

Sangue periférico — o sangue periférico dos indivíduos portadores de anemia perniciosa apresenta uma macrocitose característica, composta neste caso particular por eritrócitos hipercoreados, volumosos e de conformação oval, denominados “megalócitos” (Plancha VII-3 e 4). São células muito volumosas e não excepcionalmente, o volume globular médio pode atingir valores de 120-130 micra³. A hemoglobina globular média eleva-se proporcionalmente, atingindo valores de 40 a 50 micro-micro-gramas. A concentração de hemoglobina globular média permanece estável, em torno de 32 a 34%. O que confere o aspecto hipercoreado às células, quando examinadas nos esfregaços, é sua espessura e não o fato de serem hipercoreadas, como era admitido pelos antigos hematologistas, que denominavam estas condições “anemias hipercoremicas”. Ao par da existência destas hemácias muito volumosas co-existem eritrócitos pequenos e mesmo fragmentos de eritrócitos, conferindo a extrema anisocitose observada na condição, expressão no sangue periférico da diseritropoiese medular. Procedendo à determinação do diâmetro de um número elevado de eritrócitos é possível construir num gráfico uma curva de sua distribuição, denominada curva de Price Jones. Na anemia perniciosa esta curva apresenta uma base alargada, com predomínio de formas volumosas, ao contrário dos eritrócitos normais, que apresentam a clássica disposição da curva de Gauss. Trata-se porém de um método tedioso, que apenas demonstra graficamente o que se observa visualmente, ou seja, no caso da anemia perniciosa, a presença da

aniso-macrocitose.

O número de reticulócitos é caracteristicamente baixo, o que se coaduna com a inexistência de policromatofilia. Por vezes são vistos alguns “policromatófilos azurófilos”, caracterizados pela sua coloração intensamente basófila e que são testemunhos de uma grave diseritropoiese (Ferrata; Hillman e Finch). Raramente são vistos no sangue periférico eritroblastos nucleados com as características megaloblásticas, que permitem o diagnóstico hematológico.

Os leucócitos apresentam alterações nas séries granulocíticas, caracterizadas pela neutropenia e presença de neutrófilos volumosos e plurisegmentados, por vezes tomando o aspecto de “macropolicitos” (Plancha VII.6) — (Herbert).

As plaquetas podem apresentar uma grande redução numérica, a qual raramente determina fenômenos purpúricos. É característica a presença de anisoplaquetose, com prevalência de macroplaquetas.

A medula óssea obtida por aspiração apresenta um aspecto hiper-celular, com predomínio da eritropoiese (Plancha VII.5 e Plancha E). Esta, que pode representar até mesmo 50% dos elementos medulares, caracteriza-se pela presença de megaloblastos em suas diferentes etapas de maturação. O denominador comum destas células é o aspecto da cromatina nuclear que, ao contrário do normoblasto, apresenta uma configuração rendada particularmente delicada. As células são grandes em todas as etapas de sua hemoglobinação, com um núcleo cuja cromatina mantém aparência delicada mesmo na forma totalmente hemoglobínizada, ortocromática. As mitoses destas células são freqüentes e de aspecto também muito delicado. A par destas alterações eritropoiéticas, a granulocitopoi-se exibe mielócitos e especialmente metamielócitos gigantes, cuja rede cromatínica também é anormalmente bem delineada. Os megacariócitos também são multinucleados e com cromatina muito fina. Estes diferentes aspectos conferem uma citomorfologia inconfundível à medula megaloblástica.

Diagnóstico

A demonstração de uma hematopoiese megaloblástica é essencial para o diagnóstico da anemia perniciosa. Mas não é o bastante, pois o que caracteriza a anemia perniciosa é a presença desta hematopoiese na dependência de uma incapacidade de absorver a vitamina B_{12} conseqüente à inexistência do fator intrínseco. Portanto, o diagnóstico da anemia perniciosa depende fundamentalmente de demonstrar a incapacidade do estômago em secretar este fator. Uma das maneiras de efetuar esta demonstração é através da administração oral de Vitamina B_{12} marcada com ^{60}Co e ^{57}Co . O indivíduo normal absorve normalmente a vitamina B_{12} . Já o portador de anemia perniciosa revela-se incapaz de absorvê-la, a menos que se administre conjuntamente o fator intrínseco. A execução do teste é simples, e o mesmo pode ser efetuado administrando-se vitamina B_{12} marcada isoladamente e depois voltando a administrá-la com o fator intrínseco. Para saber se houve ou não absorção, pode-se proceder de duas maneiras: a primeira é medir a radioatividade das fezes (testes de Heinle): se não há absorção, toda a radioatividade pode ser demonstrada nas fezes; havendo absorção, a radioatividade das fezes é apenas parcial, proporcional à absorção. A segunda maneira é efetuar um cintilograma sobre a área hepática: havendo absorção, a vitamina B_{12} fica inicialmente no fígado, onde pode ser demonstrada pela sua atividade radioativa (teste de Glass). Estes testes não só permitem o diagnóstico da anemia perniciosa (incapacidade de absorver a vitamina B_{12} sem a administração conjunta de fator intrínseco), como também permitem diferenciá-la da carência por disabsorção ileal, na qual, mesmo com a administração simultânea de fator intrínseco, a vitamina não é absorvida. Entretanto, na prática, ambos os testes são pouco empregados, e habitualmente utiliza-se um terceiro teste, conhecido como **teste de Schilling**. Este método tem a finalidade de demonstrar a absorção da vitamina B_{12} com

ou sem fator intrínseco, como as técnicas precedentes. Apenas, através, de um artifício, torna sua realização mais simples, pois a demonstração da radioatividade nas fezes é trabalhosa e a hepática exige ou doses muito altas de vitamina B_{12} radioativa ou um equipamento extremamente sensível. Na técnica proposta por Schilling administra-se previamente ao paciente uma dose elevada de vitamina B_{12} intramuscular, geralmente 1000 microgramos. Ora, como esta dose excede de longe a capacidade de transporte plasmático de vitamina B_{12} , esta, não podendo conjugar-se em sua totalidade com as transcobalaminas, é filtrada pelo rim e eliminada na urina. Se neste paciente, em regime de eliminação de sobrecarga de B_{12} , for administrada uma dose suplementar de B_{12} marcada por via oral, esta também será excretada, se for absorvida. Esta excreção é facilmente demonstrada pela radioatividade da urina. Se o teste é negativo, isto é, não há radioatividade na urina, o mesmo é repetido, mas com a administração conjunta de fator intrínseco e vitamina B_{12} marcada por via oral. Se houver radioatividade na urina, isto demonstra que a absorção da vitamina B_{12} não se processava por falta do fator intrínseco, e que o caso é de anemia perniciosa (ou de gastrectomia total). Se não houver absorção, mesmo com o fator intrínseco, indica a existência de uma disabsorção ileal. Como se vê, este teste, ao par do diagnóstico da anemia perniciosa, permite sua distinção de outras condições disabsorptivas e constitui, atualmente, o método mais importante para a demonstração da anemia perniciosa.

Na impossibilidade de realizar este estudo, o diagnóstico deve ser baseado na demonstração de acloridria histamino-resistente (ou pentagastrina) associada à demonstração pela gastroscopia de uma gastrite atrófica. Nestes casos, é conveniente proceder a um teste terapêutico com **doses fisiológicas** de vitamina B_{12} , para confirmar definitivamente o diagnóstico. O paciente deve ser colocado em dieta pobre em folatos e vitamina B_{12} e

uma dose de 1 micrograma de vitamina B₁₂ é administrada no músculo diariamente (Hoffbrand). No fim de 3 dias ocorre uma resposta reticulocitária que atinge o seu máximo em torno do 7º dia. A utilização de doses maiores não permite o diagnóstico etiológico da carência, devido a fenômenos imperfeitamente conhecidos de reações terapêuticas cruzadas entre os folatos e B₁₂.

A determinação do nível sérico de vitamina B₁₂ não é efetuada com facilidade em nosso meio, embora se trate de uma investigação atualmente considerada como de rotina. O teste é efetuado pelo ensaio microbiológico utilizando culturas de *Lactobacillus leichmannii* ou de *Euglena gracilis*. A determinação também pode ser efetuada por radio-ensaio. Os valores normais oscilam de 160 a 926 pg por 100 ml. Os pacientes com anemia perniciosa apresentam cifras abaixo de 100 pg.

A eliminação do ácido metilmalônico constitui outra técnica para demonstrar a deficiência da vitamina B₁₂. A vitamina B₁₂, como já foi dito, é um coenzima indispensável para a isomerização do metilmalonil CoA à succinil CoA. Na deficiência de vitamina B₁₂ grave surge eliminação urinária do ácido metilmalônico, que pode ser demonstrada por cromatografia gasosa.

A demonstração de anticorpos contra o fator intrínseco, tanto do tipo I como II, é uma prova adicional importante no diagnóstico de anemia de Addison-Biermer. Já o achado de anticorpos contra as células parietais carece de especificidade diagnóstica (Samlof e cols.).

Tratamento da anemia perniciosa

O tratamento da anemia perniciosa consiste na administração de injeções intramusculares de vitamina B₁₂ a estes pacientes durante o resto de suas vidas. A dose de 1.000 microgramas por mês excede amplamente as necessidades destes pacientes. A administração de doses mais elevadas não tem qualquer fundamento científico e estas são eliminadas pela urina, pelo mecanismo descrito nas linhas precedentes. Aliás, as doses eleva-

das de vitamina B₁₂ administradas atualmente e preconizadas por laboratórios interessados apenas na venda do produto, constituem um triste exemplo de ganância comercial aliada à incompetência médica.

Os pacientes portadores de lesões neurológicas devem receber doses diárias de 1.000 microgramas, durante uma a duas semanas. Neste prazo processa-se a recuperação do que for reversível; as lesões degenerativas, uma vez instaladas, são irreversíveis.

Gastrectomia

A gastrectomia total determina inevitavelmente uma depleção de vitamina B₁₂ do organismo e por isto é essencial sua administração profilática nestes pacientes. Sua ocorrência é excepcional. O autor teve oportunidade de acompanhar no Hospital dos Servidores um destes casos, no qual foi efetuado gastrectomia total alargada por câncer gástrico, com construção de bolsa neogástrica de Lima Bastos. A paciente, que deixou de frequentar o ambulatório, foi reinternada com grave anemia megaloblástica 4 anos após a operação, respondendo de modo excelente à administração intramuscular de vitamina B₁₂. Em casos de gastrectomias subtotais para o tratamento de úlcera péptica também surgem deficiências de absorção de vitamina B₁₂ em 10 a 15% dos pacientes, dependendo do tipo de operação efetuada. Quase sempre estes pacientes desenvolvem também uma carência de ferro associada. Em alguns casos de gastrectomia subtotal, a carência de vitamina B₁₂ pode ser determinada pela presença de uma alça cega com proliferação bacteriana, mais do que pela deficiência de fator intrínseco.

Causas intestinais de carência de vitamina B₁₂

Alças cegas com estagnação — A di-sabsorção de vitamina B₁₂ ocorre numa série de lesões intestinais que levam à colonização do intestino delgado por organismos fecais. Tal situação pode ser vista em pacientes com diver-

ticulose jejunal ou com alças cegas intestinais conseqüentes à doença de Crohn, tuberculose ou à realização de cirurgias. O exato mecanismo da disabsorção nestes casos não é perfeitamente conhecido.

Resecção ileal — a ressecção de mais de um metro do íleo pode causar uma má absorção da vitamina B_{12} . Em alguns destes pacientes, sobretudo quando há refluxo do material colônico, as bactérias provenientes dos colons podem contribuir para a disabsorção.

Disabsorção seletiva da vitamina B_{12} com proteinúria — síndrome de Imerslund — esta é uma forma congênita de disabsorção de vitamina B_{12} , conseqüente a um defeito não esclarecido do íleo. Os outros testes de disabsorção são normais e 90% dos pacientes apresentam proteinúria, sem lesão renal. A condição é autossômica recessiva.

Esprúe tropical — praticamente todos os pacientes portadores de esprúe tropical apresentam disabsorção de vitamina B_{12} . A absorção pode melhorar após administração de antibióticos e de ácido fólico (Klipstein, 1968).

Infestação por *Diphyllobothrium latum* — esta curiosa forma de carência de vitamina B_{12} somente é vista na Finlândia, embora a parasitose possa ser encontrada em numerosos outros países.

Doença celiaca do adulto — um grau moderado de disabsorção de vitamina B_{12} ocorre em cerca de 30% dos pacientes não tratados, presumivelmente nos casos em que a doença estendeu-se ao íleo. Geralmente, a presença da anemia é correlacionada com a existência de uma diarreia severa. A absorção melhora quando os pacientes são submetidos a uma dieta livre de gluten.

Alteração no pH do íleo — uma absorção deficiente de vitamina B_{12} pode ser encontrada na pancreatite crônica, na síndrome de Zollinger-Ellison e durante a administração de produtos farmacêuticos de potássio de liberação gradual. Em

todas estas condições o pH do íleo pode encontrar-se abaixo de 6, o que reduz a absorção ileal do complexo fator-intrínseco vitamina B_{12} .

Tóxicos e medicamentos — tanto o álcool quanto certas drogas como a neomicina, a colcicina, a fenitoina e algumas outras, podem reduzir a absorção de vitamina B_{12} .

Folatos

Química — o ácido fólico (ácido pteroilglutâmico) é um produto sintético constituído de três moléculas subsidiárias: o núcleo pteridina, o ácido para-aminobenzóico e o ácido glutâmico. A expressão "folatos" designa um número apreciável de substâncias cujas atividades biológicas são idênticas às do ácido fólico, — que foi a primeira substância conhecida deste grupo, sintetizada em 1941. Verificou-se depois que existem na natureza numerosas outras substâncias sob a forma de conjugados, com 1 a 10 ácidos glutâmicos adicionais, sendo denominadas poliglutamatos. Os hexaglutamatos e o heptaglutamatos são as formas naturais mais comuns. Para que estes poliglutamatos sejam absorvidos, é necessário que sejam previamente desconjugados, e sua absorção processa-se sob a forma de mono, di e triglutamatos (Streff).

O ácido pteroilglutâmico é biologicamente inativo e deve ser reduzido para que funcione como um coenzima (Stokstad e Koch). Esta redução processa-se em duas etapas: primeiro, a dihidrofolato (FH_2) e depois a tetrahydrofolato (FH_4). Ambas etapas destas reações são catalizadas pela dihidrofolato redutase. A energia necessária a esta redução enzimática é fornecida pela transformação do NADH a NADPH. É importante salientar que os antagonistas dos folatos, como o metotrexate, inibem a dihidrofolato redutase.

O tetrahydrofolato tem a função primordial de ligar-se a monômeros de carbono no átomo N_{15} do anel pteridínico e no N_{10} da fração para-aminobenzóica. Esta ligação é instável e estes monômeros podem ser doados a outros compo-

tos, doação esta que é mediada por enzimas específicos. Foram identificados derivados tetrahidrofólicos formimino, formil, hidrometil, metileno e metenil. Os folato-coenzimas que resultam destas ligações têm funções biológicas específicas. Assim, o fornecimento de timidilato, essencial para a síntese do ADN, depende de uma reação catalizada pela timidilato-sintetase, na qual o folato coenzima de radical metileno tem a função de doador de radical metil. A síntese da metionina, que requer tanto a presença de folatos como de vitamina B₁₂, envolve a transferência de um grupo metil doado pelo N⁵-metil-tetrahidrofolato à cobalamina, formando tetrahidrofolato e metil-cobalamina. A vitamina B₁₂ fornece então este grupo metil à homocisteína, formando-se a metionina. Esta, porém, não é a etapa mais importante desta reação, mas sim a formação do tetrahidrofolato a partir do N⁵-metil-tetrahidrofolato (Figura 7.1). Esta formação de tetrahidrofolato (FH₄) é absolutamente fundamental, pois todas as outras reações biológicas necessitam dos derivados folados sob esta forma. Por isto a carência de vitamina B₁₂ representa uma etapa crucial no metabolismo intermediário dos folatos. Sua deficiência bloqueia esta reação e determina um estocamento dos folatos sob a forma inerte de metil-tetrahidrofolato. Isto explicaria porque a carência de vitamina B₁₂ determina um bloqueio generalizado das reações dependentes dos folatos como coenzimas. Também explica porque as manifestações clínico-patológicas das deficiências da vitamina B₁₂ e dos folatos são tão semelhantes. Esta teoria, em parte comprovada e em parte fruto apenas de especulações não confirmadas, é denominada, como já foi dito, "armadilha do metil-folato".

Além das reações descritas, os folato-coenzimas participam da síntese das purinas, transferindo monômeros de carbono para as posições 2 e 8 do anel purínico.

De interesse clínico, sobretudo diagnóstico, é uma outra reação biológica que envolve os folatos: é a reação de um produto de degradação do metabolismo da

histidina, o ácido formiminoglutâmico com o ácido tetrahidrofólico (FH₄) para formar glutamatos e o N⁵-formimino-FH₄. Nas deficiências graves de ácido fólico não há disponibilidade de FH₄ e o ácido formimino-glutâmico (FIGlu) é eliminado na urina. O conhecimento desta reação levou à realização de um teste clínico, administrando-se uma sobrecarga de histidina aos pacientes suspeitos de carência de folatos: a presença do FIGlu na urina pode comprovar a carência de folatos. (Figura 7.4)

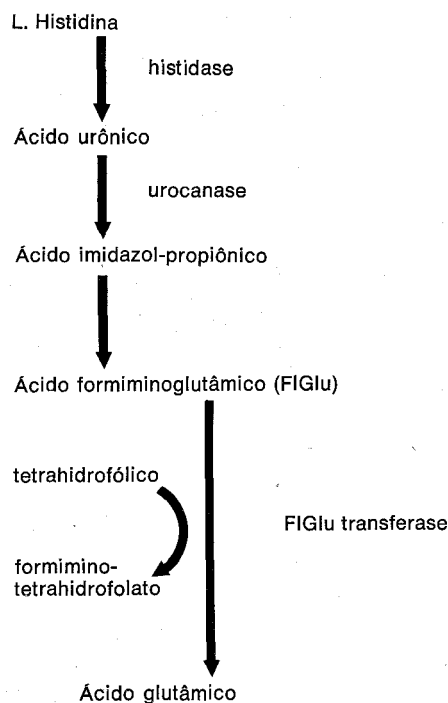


Figura 7.4 — Conversão metabólica da L. Histidina a ácido glutâmico.

Reservas orgânicas e necessidades diárias — o conteúdo do corpo de um adulto em folatos é de apenas 5 a 10 mg, localizados principalmente no fígado. As necessidades diárias de folatos são de 100 microgramas. A perda diária na urina é de 13 microgramas, mas também devem ser computados os produtos de sua catabolização. As reservas de folatos são suficientes para apenas 4 meses, mas em condições clínicas com

excesso de consumo ou falta de absorção os depósitos podem ser muito mais críticos e a carência total estabelecer-se em prazos muito menores.

Absorção — o principal sítio de absorção de folatos é o intestino delgado em suas primeiras porções, sobretudo no duodeno e no jejuno. (Figura 7.2) O intestino tem uma enorme capacidade de absorver o ácido pteroilglutâmico. Ignora-se se esta absorção se processa por simples difusão ou por um mecanismo ativo. A absorção dos folatos naturais, especialmente dos pteroilpoliglutamatos, é mais lenta e possivelmente relacionada com a capacidade limitada do intestino em hidrolisar estes compostos. Acredita-se que 50% dos folatos alimentares sejam aproveitados.

Os poliglutamatos são hidrolisados a monoglutamatos tanto na luz do intestino quanto na mucosa. O enzima responsável por esta hidrólise é denominado “pteroil-glutamato hidrolase” ou “folato conjugase”. Os monoglutamatos são convertidos em 5-metil-tetrahidrofolato antes de entrar na circulação porta. O ácido pteroilglutâmico é absorvido sem modificações.

Cerca de 60 a 90 microgramos de folatos são excretados no intestino pela bile. A incapacidade de reabsorver este folato contribui para a eclosão da carência de folato nas síndromes disarabsorptivas.

Causas de deficiência de folatos

(Tabela VII-2)

Causas principais de deficiência de folatos

I — DIETÉTICA	Vista principalmente em pacientes idosos, em miséria econômica, inválidos e psicóticos.		
II — MÁ ABSORÇÃO	Causas principais	Esprúe tropical, doença celíaca do adulto e da criança. Por vezes em associação com a dermatite herpetiforme. Na rara síndrome da má absorção específica de folatos.	
	Causas menos importantes	Ressecção jejunal extensa, doença de Crohn, gastrectomia parcial, alcoolismo, leucemia linfocítica crônica, linfomas e insuficiência cardíaca congestiva.	
III — EXCESSO DE UTILIZAÇÃO OU PERDA	a) Fisiológica	Gestação e lactação — Prematuridade	
	b) Patológica	Doenças hematológicas	Anemias hemolíticas crônicas, metaplasia mielóide agnôgena e anemias sideroblásticas
		Doenças malignas	Carcinomas, leucemias e linfomas
		Doenças inflamatórias	Tuberculose, doença de Crohn, psoríase, dermatite exfoliativa, malária
		Doenças metabólicas	Homocistinúria
		Perda urinária excessiva	Insuficiência cardíaca congestiva; doença hepática em atividade
		Hemodiálise, diálise peritoneal	
IV — DROGAS ANTIFOLATOS	Anticonvulsivantes (difenilhidantoína, primidona e barbituratos) Alcool		
V — CAUSAS MISTAS	Hepatopatias Alcoolismo		

Nutricional — como as necessidades diárias de folatos são altas comparadas às reservas disponíveis, a deficiência de folatos de origem alimentar é comum (Fraga e Oliveira). Na verdade, na maioria dos casos de deficiência de folatos, um fator alimentar existe, pelo menos como um dos componentes. Alguns indivíduos são especialmente sujeitos a ingerir dietas com quantidades inadequadas de folatos: os indivíduos idosos, os edentados, os pobres, os alcoólatras, os portadores de distúrbios mentais e os que foram gastrectomizados, mesmo parcialmente. Na infância, a deficiência de folatos é vista em condições carenciais, como o “kwashiorkor” e o escorbuto. Também é vista, comumente, na criança com infecções repetidas ou alimentadas com leite de cabra, que contém uma cifra muito baixa de folatos.

Disabsorção — a disabsorção dos folatos é vista principalmente no esprúe tropical, (Plancha VII-1) na doença celíaca infantil e dos adultos, e na rara doença congênita da má absorção seletiva dos folatos. Um grau menos acentuado de má absorção pode ser encontrado nos pacientes que tiveram seus jejunos ressecados ou foram submetidos à gastrectomia parcial.

Uma má absorção dos folatos também tem sido descrita nos pacientes medicados com anticonvulsivantes, pílulas anticoncepcionais, alcoólatras e nos portadores de alças cegas intestinais.

Excesso de utilização — *gravidez*: as necessidades de folatos são aumentadas na gestação de 100 a 300 microgramas diários, devido à transferência da vitamina para o feto. Nos países ocidentais desenvolvidos a carência de folatos atinge 0,5% das grávidas. Esta cifra deve ser muito mais elevada nos países subdesenvolvidos. Em alguns, como na Índia, em sua parte sul, atinge mesmo à cifra fantástica de 50% de mulheres com hematopoiese megaloblástica. A anemia é mais comum nas gestações gemelares e incide mais nas mulheres que também exibem deficiência de ferro, provavelmente porque estas doentes recebem uma alimentação globalmente inadequada. A apre-

sentação da anemia é em tudo semelhante à de outras anemias megaloblásticas, mas ocasionalmente, quando surge um quadro infeccioso, ocorre um súbito bloqueio da hematopoiese com pancitopenia periférica, e a condição assemelha-se à anemia aplástica, exceto pelas modificações megaloblásticas medulares (Kitay).

Prematuridade — a criança recém-nascida, tanto a termo como prematura, tem concentrações séricas de folatos mais elevadas do que as dos adultos. Mas a demanda do recém-nato em folatos é estimada ser de 10 vezes maior que a dos adultos, calculada na base do peso corporal. Por isso, as cifras de folato neonatal caem rapidamente e atingem seus níveis mais baixos em torno das 6 semanas de idade. A queda é muito súbita e facilmente atinge níveis subnormais nas crianças prematuras, muitas das quais desenvolvem anemia megaloblástica responsiva a ácido fólico, numa idade de 4 a 6 semanas. Tal situação é vista com particular freqüência nos recém-natos pequenos e naqueles que apresentam dificuldades em alimentar-se, assim como nos submetidos a exanguino-transfusões.

Doenças hematológicas — a deficiência de folatos ocorre com bastante freqüência nos indivíduos portadores de anemias hemolíticas crônicas, como a anemia de células falciforme, as talassemias, a esferocitose familiar e a anemia hemolítica auto-imune.

Mieloesclerose — a maioria dos pacientes com metaplasia mielóide agnôgena desenvolve deficiência associada de folatos em alguma etapa de sua doença. A ignorância deste fato pode ter consequências sérias para os pacientes, pois a mesma não é fácil de comprovar, já que as aspirações de medula óssea são, em geral, brancas nestes casos. A trombocitopenia pode ser o primeiro sinal da carência. O mesmo ocorre na mieloesclerose secundária à policitemia vera, na fase transicional do período “eritrocítico” para o metaplásico.

Doenças inflamatórias crônicas — estas doenças, tais como a tuberculose, a artrite reumatóide, a doença de Crohn, o psoríase, a dermatite exfoliativa, a endocardite bacteriana e as infecções bacterianas crônicas, determinam uma redução do apetite e aumentam as necessidades orgânicas de ácido fólico. As deficiências graves somente são vistas em pacientes com doenças muito ativas, mas um certo grau de deficiência pode ser encontrado quase sempre nestes pacientes. Por outro lado, pacientes com deficiência subclínica de ácido fólico, como, por exemplo, a maioria dos portadores de anemias hemolíticas crônicas, entram em franca carência quando apresentam um processo infeccioso intercorrente.

Diálise prolongada — os folatos são facilmente removidos do plasma pela hemodiálise e pela diálise peritoneal, ao contrário da vitamina B₁₂ que se encontra firmemente ligada a uma proteína plasmática. A quantidade de folatos que pode ser removida pela diálise é relativamente pequena. Entretanto, num paciente com anorexia, vômitos e por vezes com infecção, esta remoção limitada determinada pela diálise pode ser o bastante para levar à depleção orgânica de folatos e instalar-se uma anemia megaloblástica.

Drogas antifolatos — anticonvulsivantes: — um certo número de epiléticos que recebem medicação anticonvulsivante por longo tempo do tipo difenilhidantoína ("fenitoina" ou "dilantin") ou primidona ("misolina"), associada ou não a barbitúricos, apresentam um nível sérico baixo de folatos, e em alguns destes pacientes surge anemia megaloblástica (Klipstein e cols., 1964). Algumas explicações foram aventadas, como a inibição de absorção de poliglutamatos, o bloqueio do transporte plasmático, etc. Nenhuma destas teorias é pelo menos aceitável, no momento. Em uma minoria de casos, nos pacientes seriamente comprometidos pela condição neurológica, há obviamente uma concausa dietética. Um problema importante nestas condições é que o tratamento da deficiência, com correção da anemia, pode desencadear o processo convulsivo.

O autor teve oportunidade de acompanhar um caso de anemia megaloblástica por anticonvulsivante que com a administração de folatos evoluiu para o estado de grande mal, de controle neurológico difícil. A anemia foi corrigida com facilidade.

O álcool pode agir como um antagonista dos folatos, e pacientes alcoólatras podem desenvolver anemia megaloblástica que responde tanto ao folato da alimentação normal quanto à administração de ácido pteroilglutâmico. Mas esta resposta só é obtida após a suspensão da administração do tóxico. É evidente que a restrição dietética é o fator mais importante no desencadeamento da anemia megaloblástica destes pacientes, mas a ação anti-folato do álcool é um fato comprovado, se bem que de explicação obscura.

Inibidores da redução dos folatos — os folatos têm de ser mantidos num estado totalmente reduzido, sob a forma de tetrahidrofolato, para poderem executar suas funções. No entanto são submetidos a uma oxidação constante no organismo a di-hidrofolato, durante a metilação do deoxiuridilato a timidilato. O enzima di-hidrofolato reduz o di-hidrofolato novamente a tetra-hidrofolato. Também reduz o ácido fólico a di e tetrahidrofolato. O *ameptopterín* (*Methotrexate*) e o *aminopterín* são poderosos inibidores da dihidrofolato redutase. A *pirimetamina* ("daraprim") tem uma ação similar, também intensa. Estas drogas causam anemia megaloblástica no homem por bloqueio secundário da síntese de timidilatos e por outras reações orgânicas que necessitam a presença de folato-coenzimas. Estas drogas inibem sobretudo o crescimento de células que proliferam rapidamente, tais como as da medula normal, da pele, de tumores e dos parasitas da malária. A *trimetoprina* tem uma ação similar, mas age mais sobre a dihidrofolato redutase das bactérias.

Diagnóstico da deficiência de folatos

Teste terapêutico — num paciente portador de carência de folatos não compli-

cada, portador de anemia megaloblástica, a carência de folatos pode ser comprovada por um teste terapêutico. As doses diárias têm de ser da ordem de 100 a 200 microgramas, e o paciente deve ser colocado numa dieta pobre em ácido fólico. A resposta a doses mais elevadas não é diagnóstica, pois os pacientes portadores de deficiência de vitamina B₁₂ podem responder à administração oral de doses de ácido fólico de 400 ou mais microgramas. Se há suspeita de má absorção de folatos, o mesmo deve ser dado por injeções intramusculares, sempre em doses fisiológicas, caso se pretenda demonstrar a etiologia da carência.

A resposta positiva confirma a existência da carência de folato. A resposta negativa indica, em geral, que a carência é de outro fator. Entretanto, uma série de condições podem associar-se à carência de folatos e o teste dar resultados negativos. Os exemplos mais comuns são a infecção, a deficiência associada de vitamina B₁₂ e os casos de grande necessidade metabólica de folatos, como as anemias hemolíticas e a mielo-esclerose, nas quais esta necessidade exagerada pode atingir até 10 vezes o normal.

Dosagem do nível de folato sérico — esta dosagem é efetuada pelo ensaio bacteriológico com o *Lactobacillus casei*. O teste pode ser efetuado com plasma congelado, que pode ser guardado até 6 meses. A existência de produtos padronizados comerciais facilitou muito a execução do teste. O nível normal varia conforme o laboratório, mas os valores normais oscilam entre 7 e 20 ng por ml. As cifras inferiores a 5 ng por ml são consideradas deficitárias.

Níveis baixos falsos são vistos em pessoas que encontram-se medicadas com metotrexate, trimetoprina ou doses elevadas de antibióticos, pois estas drogas vão inibir o crescimento do *Lactobacillus* e fornecer um resultado baixo falso. Com estas exceções, a dosagem de folatos é um índice seguro da carência deste fator.

Dosagem do nível dos folatos eritrocitários — uma grande parte dos folatos presentes no organismo encontra-se es-

tocada dentro dos eritrócitos. Sua redução é um índice excelente da depleção do organismo destas substâncias. A sua dosagem é menos influenciada por uma ingestão alimentar prévia ou pela presença de traços de hemólise na amostra, que são as duas maiores dificuldades técnicas observadas na dosagem sérica de folatos. A concentração normal eritrocitária nos adultos varia de 160 a 640 ng por ml de células centrifugadas. É preciso, entretanto, lembrar que níveis subnormais são encontrados também na carência de vitamina B₁₂. Todavia, sendo possível excluir esta carência, a determinação dos folatos eritrocitários constitui método seguro para demonstrar a carência de folatos. Duas causas de erro adicionais também devem ser eliminadas: a existência de transfusões prévias ou de uma cifra de reticulócitos muito elevada.

Teste do FIGlu (Ácido formiminoglutâmico) — a degradação do ácido formiminoglutâmico a ácido glutâmico exige a presença de um folato-coenzima. Na sua deficiência, uma quantidade maior de FIGlu pode ser eliminada pela urina, particularmente se o paciente receber uma sobrecarga de histidina. A reação pode ser vista na figura 7. O teste do FIGlu apresenta a mesma sensibilidade que a dosagem eritrocitária dos folatos, mas, como esta, dá resultados positivos em 2/3 dos casos em que a carência responsável pela anemia megaloblástica depende da vitamina B₁₂.

Tratamento da deficiência de folatos

1) *Teste terapêutico* — este é efetuado com a administração diária de 100 a 200 microgramas, oral ou intramuscular como já foi dito.

2) *Correção da deficiência* — não há necessidade de administração parenteral, exceto naqueles pacientes que se encontram em alimentação parenteral exclusiva. Em todos os outros casos, uma administração de 10 a 15 mg diários é mais do que suficiente, pois todos os pacientes absorvem muito bem estas doses elevadas por via oral, mesmo os que

apresentam grave deficiência de absorção. O tempo que o tratamento deve ser administrado é incerto, e é hábito manter-se a administração por 3 a 4 meses.

Antes de administrar doses elevadas de ácido fólico é conveniente excluir a carência de vitamina B₁₂. Se esta encontra-se presente é essencial corrigi-la previamente, pois a administração de doses terapêuticas de ácido fólico a um indivíduo portador de anemia perniciosa corrige a anemia mas pode precipitar a eclosão do quadro neurológico. A explicação para esta ocorrência é inteiramente desconhecida.

A administração de *ácido folínico* ("Fator citrovorum") é indicada unicamente para controlar os efeitos tóxicos correlacionados com a administração de antifólicos, quando ocorre a inibição da dihidrofolato redutase. Nestas ocasiões é inútil administrar o ácido pteroil-glutâmico, sendo indispensável a administração de uma forma reduzida de folato, das quais a mais estável e a única disponível é o ácido folínico.

3) *Tratamento com ácido fólico em prazos longos* — esta conduta é essencial quando a causa subjacente de carência ou de consumo excessivo não pode ser corrigida, como nas anemias hemolíticas crônicas ou nas lesões intestinais. As doses de manutenção podem situar-se em torno de 10 miligramas semanais.

4) *Administração profilática de ácido fólico* — na gestação deve ser administrada uma pequena dose suplementar de ácido fólico, em torno de 400 microgramas diariamente. Isto pode ser obtido com a administração semanal de 10 mg de ácido fólico. Como a carência de ferro também é freqüente, a paciente pode receber produtos que contenham ambos. Mas como o ferro, às vezes, não é bem tolerado, é comum que as pacientes interrompam o medicamento. Por isto, é preferível administrá-lo separadamente, pois pelo menos a carência de folato fica controlada, e surgindo anemia sabe-se que é certamente ferropriva, e medidas adequadas podem ser tomadas para controlá-la.

Os prematuros também devem rece-

ber doses suplementares de ácido fólico, — em torno de 1 mg por semana por via oral. Os pacientes em diálise crônica igualmente devem receber um pequeno suplemento oral de ácido fólico.

Referências bibliográficas

- Bagett, R.T. e Welsh, J.D.: Observations on the effects of glucocorticoid administration in pernicious anemia. *Am J. Dig. Dis.* 15: 871, 1970.
- Chanarin, I.: *The Megaloblastic Anaemias*. Blackwell ed. Oxford, 1969.
- Davidson, S.: Clinical picture of pernicious anaemia prior to introduction of liver therapy in 1926 and in Edinburgh subsequent to 1944. *Brit. Med. J.* 1: 241, 1957.
- Eramo, N.d', Levi, M.: Neurological symptoms in blood diseases. Harvey Miller & Medcalf. London, 1972.
- Ferrata, A.: *Le hemopatie*. Società Editrice Libreria. Milano, 1933.
- Fraga Filho, C. e Oliveira, H.P.: Anemias megaloblásticas de causa nutritiva. *O Hospital*. 41: 811, 1952.
- Glass, G.B.J.: Gastric intrinsic factor and its function in the metabolism of vitamin B₁₂. *Physiol. Rev.* 43: 529, 1963.
- Hall, C.A.: Transport of vitamin B₁₂ in man. *Brit. J. Haemat.* 16: 429, 1969.
- Harris, J.H. e Kellermeyer, R.W.: *The Red Cell*. Harvard University Press. Massachusetts. 1970 (Revised Edition).
- Herbert, V.: Drugs effective in megaloblastic anaemias, Vitamin B₁₂ and Folic Acid. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics* Goodman, L.S. e Gilman, H. (eds.:) MacMillan. New York, 1970, pg. 1414.
- Herbert, V.: Introduction to the nutritional anemias. *Seminars in Hematology*, 7: 2, 1970.
- Hilman, R.S. e Finch, C.A.: Erythropoiesis: normal and abnormal. *Seminars in Hematology*, 4: 327, 1967.
- Hoffbrand, A.V.: The megaloblastic anaemias. In: *Recent Advances in Hematology*. Golberg, A. e Brain, M.C. Churchill Livingstone ed. London, 1971.
- Jamra, M.A.: *Anemia perniciosa: hematologia e clínica*. São Paulo, 1947.
- Kitay, D.Z.: Folic acid in pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 104: 1067, 1969.
- Klipstein, F.A.: Progress in gastroenterology: Tropical sprue. *Gastroenterology*, 54: 275, 1968.
- Klipstein, F.A.: Subnormal serum folate and macrocytosis associated with anticonvulsant drug therapy. *Blood* 23: 68, 1964.
- McIntyre, O.R., et al: Pernicious anemia in childhood. *New Engl. J. Med.* 272: 981, 1965.

- Samlof, I.M. et al: Blocking and binding antibodies to intrinsic factors and parietal cell antibody in pernicious anemia. *Gastroenterology*, 55: 1968.
- Schilling, R.F.: A new test for intrinsic factor activity. *J. Lab. Clin. Med.* 42: 946, 1953.
- Seaton D.A. e Goldberg A.: Weight-loss in pernicious anaemia. *Lancet*, 1: 1002, 1960.
- Smith, E.L.: Vitamin B12, 1st Edn. Methuen ed. London, 1965.
- Stokstad, E.L.R. a Koch, J.: Folic acid metabolism. *Physiology Review*, 47: 83, 1967.
- Streiff, R.R.: Folic acid deficiency anemia. *Seminars in Hematology* 7: 23, 1970.
- Sullivan, L.W.: Vitamin B12 metabolism and megaloblastic anemia. *Seminars in Hematology*, 7: 6, 1970.
- Symposium on Vitamin B12 and Folate. V. Herbert (ed.). *Amer. J. Med.* 48: 539, 1970.

Plancha VII

Figura 1 — Caso de esprúe tropical. A coluna de bário apresenta-se fragmentada em vários pontos, sendo evidente a dilatação e espasmo. Aspecto de enteropatia carencial.

Figura 2 — Paciente portadora de anemia perniciosa: aspecto típico da língua, lisa e brilhante.

Figura 3 — Sangue periférico em caso de anemia megaloblástica. Presença de anisocitose, com macrocitose extremamente marcada. Um grande macrócito exibe um anel de Cabot. (Obj. 100 HI — oc. 10x; Coloração May-Grunwald-Giemsa).

Figura 4 — Sangue periférico em caso de ane-

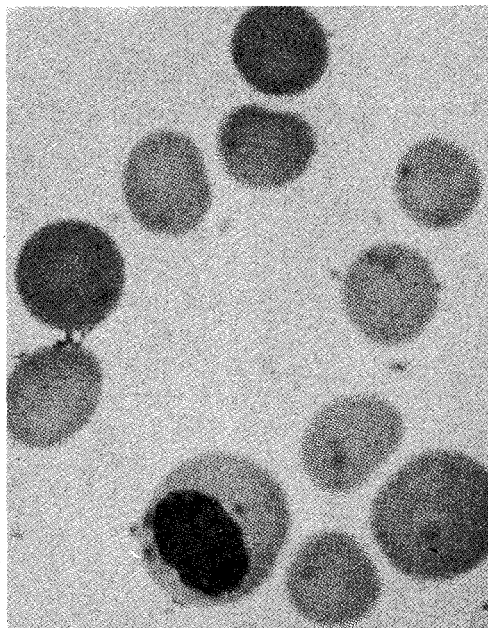
mia megaloblástica. Presença de acentuada anisomacrocitose; vê-se um megaloblasto ortocromático (mesmo aumento e coloração).

Figura 5 — Esfregaço de medula óssea em caso de anemia megaloblástica. Vê-se uma grande hiperplasia megaloblástica, com formas basófilas, poli e ortocromáticas, todas com núcleo com delicada rede cromatínica, com exceção apenas das formas picnóticas. (Obj. 50 HI, oc. 10 — coloração May-Grunwald-Giemsa).

Figura 6 — Aspecto de um neutrófilo plurisegmentado (macropolícito) em anemia megaloblástica (sangue periférico — obj. 100 HI — oc. 10 — coloração May-Grunwald-Giemsa).



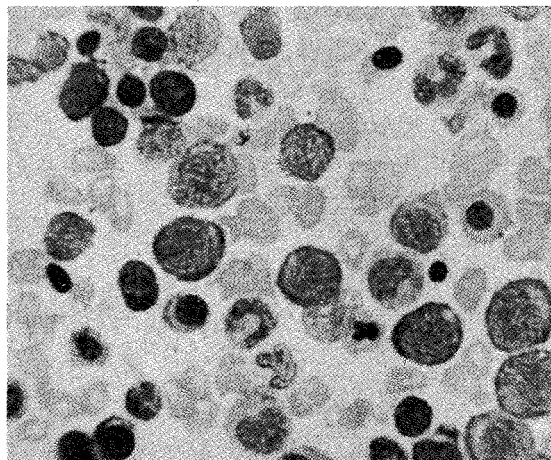
1



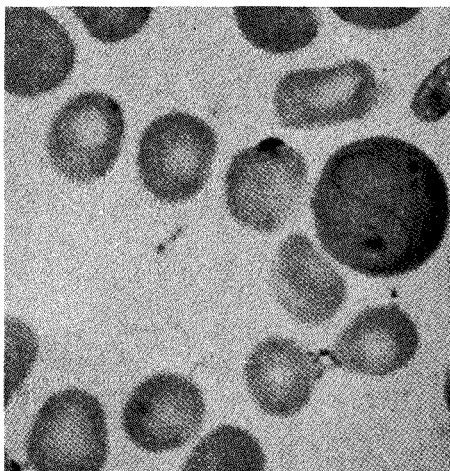
4



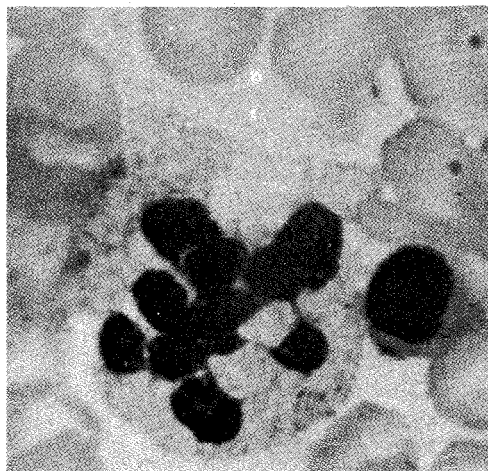
2



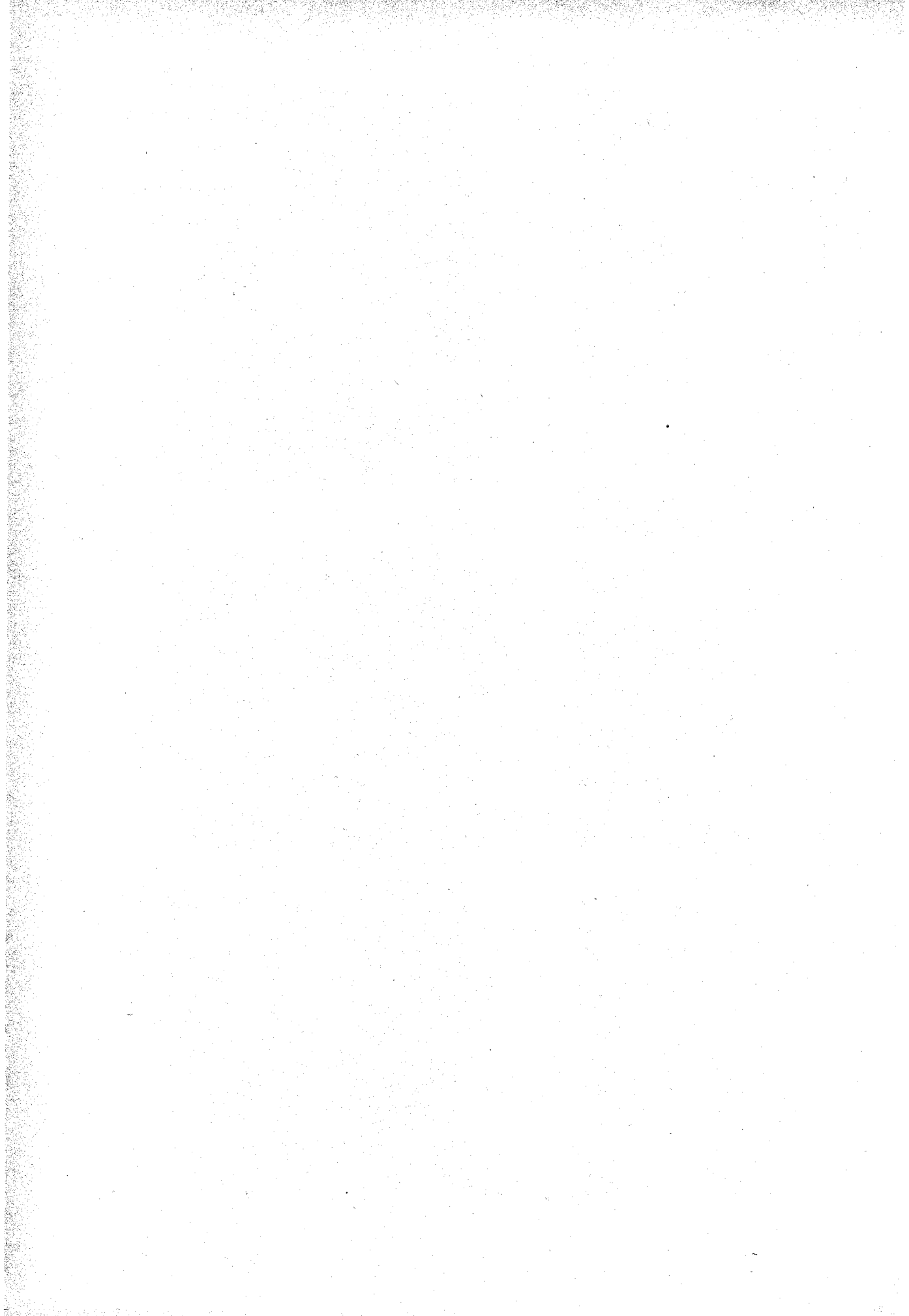
5



3



6



Capítulo VIII

Anemias hemolíticas I — Introdução Defeitos da membrana e do metabolismo do eritrócito

A hemólise é um fenômeno normal, que surge após 120 dias de circulação do eritrócito. Findo este prazo, o eritrócito fragmenta-se e é fagocitado pelas células do retículo-endotélio, conforme mecanismo já descrito. Quais são os fatores que delimitam com tamanha precisão a sobrevivência do eritrócito? Não há uma resposta precisa até o presente momento. Sabe-se que muitos fenômenos concorrem para o envelhecimento do glóbulo vermelho, entre os quais a depleção de sua bateria de enzimas com diminuição de sua capacidade glicolítica, a perda de lipídeos e a fuga de potássio, a diminuição da superfície celular com perda de plasticidade e, finalmente, o aumento da fragilidade mecânica. Mas a sequência destes fenômenos e o evento final, que determina criticamente a destruição do glóbulo, ainda não foram devidamente esclarecidos.

Em uma série de condições patológicas há uma destruição precoce do glóbulo. Os motivos são diversos, desde uma exaltação de um ou de vários fenômenos fisiológicos descritos até a instalação de condições patológicas inteiramente estranhas às que ocorrem no glóbulo ver-

melho normal. Todas estas condições têm, entretanto, um denominador comum e são genericamente denominadas estados hemolíticos. Na verdade, trata-se de designação imprópria, pois o processo hemolítico é uma contingência normal do eritrócito, como já foi dito. Sua exacerbação patológica seria melhor denominada "estados de hiperhemólise". Porém, o uso consagrou a designação "condições hemolíticas", que deve, pois, ser compreendida como "situação em que a hemólise está acelerada".

Este exagero da hemólise pode ou não resultar em anemia, dependendo basicamente do comportamento da medula óssea. Este é fortemente influenciado pela rapidez com que sobrem a hemólise: quando esta surge de modo abrupto, não há possibilidade da medula produzir, em prazo exíguo, um número de eritrócitos necessário para substituir os que foram destruídos. Porém, se a hiperhemólise for mantida, ou tiver sido iniciada de modo gradual e progressivo, a medula dispõe do tempo necessário para expandir-se e prover o meio circulante de um número adequado de eritrócitos. Entretanto, a destruição pode atingir

tal proporção que a medula, mesmo neste ritmo de produção aumentado, não é capaz de fornecer o número necessário de hemácias à circulação, instalando-se também, desta forma, a anemia. Vê-se portanto que o equilíbrio destruição-produção é dinâmico e depende de fatores variáveis, como o tempo de destruição e o tempo necessário à expansão medular. Este conceito é extremamente importante e será desenvolvido em parágrafos seguintes. Dele se depreendem os dois caracteres fundamentais dos estados hemolíticos: a hiperhemólise e sua contraposição, a hiper-regeneração medular eritropoiética. Ambos se traduzem por sinais clínicos e laboratoriais, que serão estudados em seguida.

Sinais de hiperhemólise — os sinais que permitem reconhecer a existência de um processo hemolítico anormal são os seguintes:

1º — *diminuição do número de glóbulos vermelhos*: permanente nos casos de compensação inadequada pela medula óssea ou passageira nos casos de descompensação medular transitória. Em casos especiais esta descompensação deve-se à uma súbita exacerbação da hemólise ("crises hemolíticas");

2º — *aumento da bilirrubina*: como já foi visto, esta representa o resíduo final da hemólise a ser eliminada na luz intestinal, após metabolização hepática. O aumento deste resíduo pode ser observado durante seu trânsito plasmático, cujo nível dependerá fundamentalmente da oferta (intensidade da hiperhemólise) e da capacidade de processamento metabólico do fígado. Como nas crises de desglobulização, seja por falência medular (crises aplásticas) ou exagero agudo da destruição (crises hemolíticas), o fígado é atingido pela hipóxia, esta pode corroborar para a intensidade da icterícia observada nestas ocasiões. Portanto, o valor da bilirrubinemia plasmática é apenas relativo como índice hemolítico.

O *aumento do urobilinogênio fecal*: etapa final da eliminação do resíduo hemolítico, constitui uma medida mais adequada da intensidade da hemólise. As cifras normais oscilam de 50 a 200 mg nas 24 horas e podem atingir níveis mui-

to elevados nos processos de hiperhemólise. Sua determinação, embora não ofereça qualquer dificuldade técnica, é, no entretanto, trabalhosa e para ser expressiva deve ser efetuada em amostras de vários dias consecutivos. Por este motivo é raramente utilizada na prática clínica, ficando reservada a trabalhos de investigação.

O aumento da *urobilinúria*, devida à reabsorção de uma parte do urobilinogênio fecal e à sua eliminação renal, encontra-se aumentada na hiperhemólise. Sua taxa depende porém de tantos fatores, que não é utilizada como expressão fiel do aumento de destruição eritrocitária.

O *ferro sérico* encontra-se aumentado nos estados hemolíticos: as células retículo-histiocitárias que processam a desintegração do eritrócito fornecem à transferrina o ferro, que é reenviado à medula óssea para elaboração, urgentemente necessitada pelo organismo, de novos eritrócitos. O fenômeno encontra sua expressão plasmática no ferro sérico elevado, saturando praticamente toda a transferrina disponível, cuja determinação fracionada é também um dado importante a ser investigado nestas condições. Mas trata-se da avaliação de um elemento em trânsito, cujos níveis dependem da oferta (hiperhemólise) e da captação (eritropoiese), e como tal deve ser analisado criticamente em cada situação particular.

Todos estes dados referem-se aos casos da hiperdestruição eritrocitária processada por exaltação do mecanismo normal, macrofágico de destruição do glóbulo. Entretanto, nos casos de hiperhemólise patológica pode ocorrer um grau apreciável de *destruição intravascular* de hemácias, com liberação plasmática de hemoglobina. Nesta situação, o organismo dispõe de substâncias, no plasma, cuja finalidade é metabolizar esta hemoglobina. A falência deste sistema, deixando a hemoglobina em circulação no plasma, gera uma série de sinais clínicos, por vezes dramáticos, característicos da *hemólise intravascular* com hemoglobinemia.

O componente mais importante des-

te sistema é a *haptoglobina*, uma globulina alfa 1 que aumenta inespecificamente nos processos inflamatórios. A haptoglobina tem capacidade de conjugar-se com a hemoglobina livre, fixando preferencialmente as cadeias alfa. Seu ritmo de reposição no plasma é lento. Como ao ligar-se com a hemoglobina é captada pela célula hepática, que processa a metabolização do complexo haptoglobina-hemoglobina, verifica-se, após uma crise de hemólise com hemoglobinemias, uma baixa dos valores plasmáticos de haptoglobina. Na vigência desta baixa, e persistindo a hemólise intravascular, a hemoglobina passa a circular livre no plasma, sob a forma de tetrâmeros (alfa₂beta₂). A medida que se processa sua dissociação espontânea em dímeros alfa e beta, inicia-se o processo de sua eliminação renal, pois o peso molecular destes dímeros, em torno de 32.000, permite sua filtração glomerular. Até um certo ponto processa-se uma reabsorção tubular (proximal) destes fragmentos de hemoglobina filtrados. Este mecanismo é capaz de impedir que níveis de até 30 mg de hemoglobina plasmática por 100 ml determinem hemoglobinúria. Dentro das células tubulares processa-se rapidamente a degradação das porfirinas e da globina. Parte do ferro retorna ao plasma e é reutilizado pelo organismo. A maior parte, entretanto, é perdida quando há descamação celular do túbulo e sua eliminação pela urina. Nestes casos é possível demonstrar na urina a presença de siderinúria com o método do azul da Prússia. Quando a hemoglobinemia atinge cifras superiores a 30 mg, a capacidade do mecanismo tubular é superada, e há eliminação urinária direta de hemoglobina, a qual é rapidamente degradada, especialmente em temperaturas elevadas em urina ácida. O mecanismo renal de reabsorção da hemoglobina encontra-se esquematizado na figura 3.13 do capítulo anterior.

Persistindo a hemoglobinemia por prazo de 2 a 4 horas, há esgotamento das haptoglobinas. Uma parte da hemoglobina circulante liga-se à albumina plasmática e forma a *metalbumina*, cuja

presença é selo inconfundível da hemólise intravascular. A albumina liga-se seletivamente com dois grupos heme por molécula, com alta afinidade. A metalbumina é uma substância de cor castanha ou amarelo acastanhada, que pode ser vista na eletroforese na faixa que corresponde à albumina.

Além destas substâncias, o plasma normal contém uma substância capaz de ligar-se firmemente ao heme, a *hemopexina*. Trata-se de uma globulina beta 1, cuja concentração no sangue é de 50 a 100 mg por 100 ml. É incapaz de ligar-se diretamente à hemoglobina, e nisto difere da haptoglobina, e não aumenta nos estados inflamatórios como esta. Sua função fisiológica é desconhecida.

Sinais de hiperatividade eritropoiética compensadora — a perda de capacidade de transporte de oxigênio conseqüente à destruição eritrocitária acelera imediatamente a eritropoiese. Isto vai traduzir-se, ao nível da medula óssea, por uma hiperplasia eritropoiética e, no sangue periférico, por um aumento do número de hemácias jovens, os reticulócitos.

Numa fase inicial a hiperplasia eritropoiética pode atingir apenas a três vezes sua atividade normal. Porém, se o processo hemolítico for mantido por um prazo de 2 a 3 meses, ocorre um aumento da massa eritróide medular, e a atividade eritropoiética pode atingir valores de até 10 vezes a cifra normal. (Hillman e Finch). Este tipo de expansão eritropoiética é fundamentalmente medular, tendo pouca importância o componente extramedular, embora ocasionalmente massas de tecido eritróide metaplásico possam ser vistas nos espaços paravertebrais, ou pequenas colônias possam ser encontradas no baço ou em gânglios linfáticos. A anemia hemolítica crônica que tem seu início na infância pode determinar uma expansão tão acentuada da medula óssea que acarreta modificações na aparência física do paciente, como, por exemplo, os clássicos aspectos de turicefalia da esferocitose familiar, conseqüente à hiperplasia do diploe da calota craniana, ou o aspecto malaio dos pacientes talassêmicos, devido à hiperpla-

sia eritróide existente em seus seios paranasais.

Além das hemácias jovens, os reticulócitos, o processo hemolítico pode determinar o aparecimento de alguns eritroblastos no sangue periférico. Este fenômeno é geralmente transitório e traduz a severa hipóxia da crise hemolítica. Com a manutenção do processo hemolítico os eritroblastos são substituídos pelos reticulócitos, cujo nível leva alguns dias a subir após a crise hemolítica inicial. Apenas nos pacientes com hemólise intensa, e que foram submetidos à esplenectomia, é que são vistos habitualmente eritroblastos no sangue periférico.

Classificação

Classificação das causas básicas — os métodos de estudo da sobrevida eritrocitária permitiram classificar as anemias hemolíticas em formas "intraglobulares" e formas "extraglobulares".

Os trabalhos básicos neste sentido devem-se à técnica clássica de Ashby, denominada "aglutinação diferencial dos eritrócitos". A técnica, raramente utilizada hoje em dia, emprega, como marcador eritrocitário, as diferentes propriedades antigênicas da hemácia. O sangue de um indivíduo X (doador) é transfundido ao indivíduo Y (receptor) cujas células são compatíveis, mas sorologicamente diferenciáveis. Em geral são utilizadas células "O", que são transfundidas em receptor "A", ou então células "NN", que são administradas em receptor "NM" ou "MM". Procedese então à remoção de amostras de sangue do indivíduo transfundido a intervalos regulares. Estas são colocadas em presença de um soro com alta capacidade de aglutinar as hemácias do receptor. Restam livres as hemácias transfundidas, que são contadas nas amostras sucessivas. Sua queda e desaparecimento exprime a sobrevida destes eritrócitos transfundidos. Por este motivo, o método é denominado "aglutinação diferencial".

A técnica foi utilizada principalmente para o desenvolvimento dos métodos hemoterápicos, mas trouxe um número considerável de conhecimentos so-

bre os estados hemolíticos. Apresenta, porém, numerosas desvantagens, sendo a principal a sua incapacidade de aferir a sobrevida das hemácias do próprio receptor. Por outro lado, está sujeita à ocorrência de fenômenos de iso-imunização que, determinando uma destruição celular acelerada, falseiam os resultados. Além do que, o método requer a transfusão de um volume considerável de sangue, com os riscos inerentes a este procedimento. Por estes motivos foi praticamente abandonado.

Com o advento das técnicas isotópicas, a determinação da sobrevida eritrocitária é sempre efetuada com a utilização destas substâncias. Estes métodos podem ser divididos em dois grupos principais: um no qual apenas uma geração de eritrócitos é marcada, com agentes que são incorporados às hemácias em formação; outro em que as hemácias de diferentes idades são marcadas ao acaso, utilizando isótopos que se incorporam nas hemácias recolhidas numa amostra de sangue periférico.

O primeiro método utiliza a glicina marcada com o ^{14}C ou com o ^{15}N , que vai ser incorporada na síntese do heme. O ferro radioativo não se presta para estas determinações porque é rapidamente reutilizado. Um "pulso" da glicina radioativa marca uma geração de eritrócitos, cuja sobrevida pode ser acompanhada: as hemácias sobrevivem cerca de 120 dias, após o que são rapidamente destruídas. A expressão gráfica do método revela a existência de um "plateau" que se mantém nivelado até cerca de 120 dias, quando ocorre sua queda súbita. A existência deste "plateau" significa que não há reutilização da glicina na síntese da hemoglobina, e sua queda súbita exprime o fenômeno da destruição simultânea de toda uma geração eritrocitária. Estes métodos de incorporação constituem excelentes métodos de pesquisa, que vieram comprovar de modo inequívoco a verdadeira sobrevida eritrocitária, antevista pelo método de Ashby. Comprovou, também, que as hemácias somente são captadas pelo sistema retículo-histiocitário após terem cumprido sua vida normal de 120 dias, contrarian-

do uma hipótese que tinha aventado que a destruição eritrocitária fosse um fenômeno ao acaso, sendo destruída a hemácia que fosse aprisionada, de modo não seletivo, pelo retículo-endotélio (figura 3.11 pág. 72).

A marcação dos eritrócitos de uma amostra de sangue é efetuada, habitualmente, com o auxílio do cromo radioativo (^{51}Cr). Neste método, o sangue autólogo é incubado in vitro com $\text{Na}^{51}\text{CrO}_4$. O íon cromato penetra facilmente a membrana eritrocitária. Dentro da célula o cromato é reduzido a $^{51}\text{Cr}^{++}$, e, em sua maior parte, liga-se à hemoglobina, ficando preso ao eritrócito. A sobrevivência eritrocitária é calculada pela cifra de $T/2$ do ^{51}Cr após a reinfusão das hemácias marcadas. Ou seja, após o tempo em que a radioatividade do cromo circulante tiver caído a 50% da dose inicialmente administrada. Cerca de 1% do cromo é eluído diariamente das hemácias marcadas. Como esta cifra é constante, tanto in vitro como in vivo, não altera o resultado relativo da medida, cuja cifra, entretanto, não mede de fato a verdadeira sobrevivência dos eritrócitos (ver o capítulo IV). Por outro lado, a emissão de raios de baixa energia pelo ^{51}Cr permite a sua captação sobre as áreas hepática e esplênica para determinar o sítio de destruição eritrocitária.

Outra técnica de marcar hemácias pré-formadas no sangue circulante emprega o di-iso-propil-fluorofosfato marcado (DF^{32}P), que se liga à colinesterase na membrana do eritrócito.

As técnicas que empregam o sangue periférico marcam células de diferentes idades, ao acaso. Teoricamente, 1/120 destas células marcadas desaparecem diariamente. A expressão gráfica deste fenômeno resultaria, teoricamente, numa linha, com queda linear que chegaria ao $T/2$ ao fim de 60 dias, em condições normais.

Isto é de fato observado muito aproximadamente nos métodos de Ashby e no do DF^{32}P . No método com ^{51}Cr , entretanto, a perda de cromo pelo eritrócito faz com que a desaparecimento da radioatividade ocorra muito mais precocemente. Como se trata de fenômeno constante,

pode ser ignorado para fins práticos, permanecendo a sobrevivência eritrocitária como a única variável a ser medida no sistema, cujo tempo normal (artificial) de sobrevivência, para as hemácias normais é de um $T/2$ de 26 a 35 dias.

A utilização destes diferentes métodos de avaliação da sobrevivência eritrocitária na sistemática das anemias hemolíticas demonstrou a existência de dois tipos principais de mecanismos responsáveis pelo exagero da destruição eritrocitária. No primeiro, a destruição se deve a um defeito do eritrócito. Se este for transfundido a um indivíduo normal, selecionado por testes de compatibilidade, verifica-se que o eritrócito continua a apresentar uma sobrevivência encurtada também no receptor, o que indica a existência de defeitos estruturais próprios, incompatíveis com uma sobrevivência normal, mesmo num ambiente favorável. No segundo caso, a destruição deve-se a uma alteração existente no plasma, e não nos eritrócitos. Quando transfundidos em indivíduo normal, estes eritrócitos podem apresentar uma sobrevivência quase normal. O problema seria, pois, de localização extraglobular. Contraprovas, com método inverso, foram efetuadas pelos estudos pioneiros neste campo: nos indivíduos portadores de anemias hemolíticas por defeitos intraglobulares foram transfundidas hemácias normais, compatíveis. Como era esperado, a sobrevivência destas hemácias foi normal. Tal fato demonstraria a inexistência de agentes hemolisantes no plasma dos indivíduos cuja hiperhemólise reconhecia uma causa intraglobular. Um comportamento diametralmente oposto foi observado nos indivíduos cuja hiperhemólise é provocada por um mecanismo extraglobular. Nestes, hemácias normais compatíveis transfundidas têm a sua sobrevivência encurtada tanto ou mais que as do próprio paciente. O que demonstra a existência no plasma destes indivíduos de um fator ou fatores que agrediram a hemácia transfundida.

É evidente que tais conclusões têm muito de esquemático e foram baseadas em métodos de avaliação pouco precisos de sobrevivência eritrocitária, espe-

cialmente a técnica de Ashby. Foram, entretanto, preciosas ao fornecer uma classificação perfeitamente válida dos estados hemolíticos, em *formas globulares e extraglobulares*. As primeiras são em sua quase totalidade, formas hereditárias, com exceção da hemoglobinúria paroxística noturna, único exemplo de anemia hemolítica globular adquirida. As formas extraglobulares são, de um modo geral, adquiridas. Trata-se, evidentemente, de uma esquematização didática, na qual é sempre difícil incluir as enzimatias eritrocitárias, cujo defeito congênito, intra-eritrocitário, é muitas vezes virtual, e somente aparece quando surge no plasma um agente estranho, geralmente de origem medicamentosa.

Além disto, existem condições em que a hiperhemólise constitui um mecanismo subsidiário de anemia, como se verifica nas anemias megaloblásticas e hipocrômicas e em várias outras hemopatias, desde que tenham atingido um certo grau de intensidade.

Assim, as anemias ou estados hemolíticos podem ser classificados em:

- 1) *Formas intraglobulares:*
 - 1.1 — Defeitos da membrana
 - 1.2 — Defeitos metabólicos
 - 1.3 — Defeitos da hemoglobina
- 2) *Formas extraglobulares:*
 - 2.1 — Mecanismos imunológicos
 - 2.2 — Mecanismos não imunes
- 3) *Condições com componente hemolítico:*
 - 3.1 — Anemias megaloblásticas
 - 3.2 — Anemias hipocrômicas
 - 3.3 — Diversas condições com perturbações graves do eritron.

No presente capítulo, serão discutidas as anemias hemolíticas devidas a defeitos da membrana do eritrócito de seu sistema enzimático. Os defeitos da hemoglobina, as hemoglobinúrias e as anemias hemolíticas de causas extraglobulares serão discutidas em capítulos próximos.

Anemias hemolíticas por defeitos da membrana eritrocitária

Classificação — estas anemias compreendem a esferocitose, a eliptocitose e a estomatocitose hereditárias; as anemias por composição lipídica anormal do eritrócito e as observadas nas queimaduras extensas. Nesta classificação também deve ser incluída a hemoglobinúria paroxística noturna, que por razões didáticas será discutida num item sobre hemoglobinúrias, no fim do capítulo X. *A membrana do glóbulo vermelho* — inicialmente, para a compreensão de sua patologia, será discutida a ultra-estrutura, composição e funcionamento da membrana do eritrócito (Brain).

Como já foi exposto, a hemácia é uma célula relativamente simples, cuja única função é transportar o oxigênio aos tecidos e remover uma parte do gás carbônico destes para os pulmões. Para preencher estas funções, é necessário que contenha uma alta concentração de hemoglobina por célula e que seja capaz de circular através de capilares, cujos diâmetros são muito menores que os da própria hemácia. Estas qualidades são fundamentalmente relacionadas com a superfície celular e as propriedades da membrana que a envolve.

A membrana do eritrócito tem as seguintes funções principais:

- 1) conferir à hemácia em repouso sua forma discóide e apresentar um alto grau de plasticidade, capaz de assegurar ao sangue uma viscosidade excepcionalmente baixa e tornar os eritrócitos aptos a atravessar os capilares inúmeras vezes;
- 2) atuar como uma barreira semipermeável, contrapondo-se ao efeito osmótico da hemoglobina e mantendo a grande diferença entre a concentração dos cations — sódio e potássio — que existe entre a célula e o plasma;
- 3) além deste papel de barreira à passagem livre dos cations, a membrana possui um sistema de transporte ativo, dependente do sistema glicolítico eritrocitário, cuja finalidade é transferir cations através da membrana, atuando contra os gradientes de concentração presentes.

Composição da membrana — a membrana que confere ao eritrócito todas estas propriedades é uma estrutura muito complexa, que tem a espessura de 75 Å, composta de proteínas, lipídeos e carboidratos. Embora muito já seja conhecido em relação às várias proporções dos lipídeos existentes, assim como sobre a membrana protéica, há, no entretanto, uma considerável controvérsia sobre como estes elementos combinam-se entre si para formar a membrana da célula propriamente dita. (Shohet e Lux).

As proteínas da membrana — a maioria dos estudos sobre as proteínas do eritrócito é realizada após a ruptura da membrana por vários agentes físicos e químicos. Muitas vezes são utilizados detergentes com esta finalidade. Estes agentes rompem a ligação lipídeo-proteína. As proteínas obtidas por este método constituem cerca de 50% do peso seco dos “fantasmas” eritrocitários, isto é, do eritrócito que perdeu o seu conteúdo de hemoglobina por um dos meios acima referidos. O peso molecular destas proteínas varia de 15.000 a 150.000. Apresentam composição variável, que é relacionada com a sua posição relativa dentro da membrana. Algumas das frações protéicas que contêm uma alta proporção de aminoácidos polares (hidrofílicos) encontram-se localizadas nas camadas externa e interna da membrana. Outras, com preponderância de aminoácidos não polares, localizam-se no interior da membrana. Com auxílio de técnicas mais refinadas, utilizando a lise hipotônica, foi possível extrair proteínas que formam microfibrilas. Estas proteínas, que foram denominadas “espectrinas”, são localizadas na superfície interna da membrana celular. Estas proteínas têm muitas características das proteínas contráteis. Além do que, têm íntima relação com a ATPase ativada pelo cálcio ionizado, o que também é uma propriedade das proteínas contráteis. Estudos recentes indicam que o desarranjo da estrutura microfilamentosa desta proteína pode ser a causa responsável pela modificação da forma do eritrócito na esferocitose hereditária (Mady).

Lipídeos da membrana (Cooper) — em contraste com os limitados conhecimentos disponíveis sobre as proteínas, um grande número de informações foi obtida sobre os lipídeos da membrana eritrocitária. Porém, este conhecimento tem trazido muito poucas contribuições à patologia eritrocitária. Os lipídeos constituem 40% do peso total da membrana de hemácia, separados em duas classes principais: os fosfolipídeos (70%) e os lipídeos neutros, dos quais o colesterol é o principal representante (30%). Os fosfolipídeos são particularmente importantes para a determinação da configuração estrutural da membrana, em virtude de sua composição molecular e propriedades. Os fosfolipídeos da membrana eritrocitária permanecem em relativa estabilidade e se dispõem numa camada dupla, numa estrutura comparável a um “sanduíche”, com os grupos hidrofílicos polares dirigidos para a face externa e interna da membrana, e as cadeias hidrofóbicas de ácidos graxos formando o centro da membrana. Ao contrário dos fosfolipídeos, o colesterol encontra-se em troca constante com o colesterol do plasma.

Os carboidratos da membrana, nas formas de glicoproteínas e glicolipídeos, constituem 8% do peso seco da membrana eritrocitária. Parece que se localizam preferencialmente na superfície externa da membrana. O ácido siálico, que confere a carga negativa à superfície do eritrócito intato, encontra-se ligado às glicoproteínas.

Organização molecular da membrana — o modelo básico da ultra-estrutura da membrana é de uma camada dupla de fosfolipídeos, com a disposição já descrita. A existência desta estrutura é amplamente confirmada pela microscopia eletrônica de membranas fixadas em osmium e por estudos mais recentes, com análise por difração com raio-X (Weinstein e McNutt). A grande questão a ser resolvida é como as proteínas, que perfazem 50% do peso da membrana, estão relacionadas com esta estrutura lipídica. Vários modelos têm sido propostos, como o de Davson e Danielli. (Fig. 8.1) Em to-

dos eles é necessário explicar a coexistência da camada dupla lipídica com inclusões de proteínas. Estas tanto podem ser encontradas de modo difuso ou formando grânulos. Possivelmente estes grânulos, visualizados em microscopia eletrônica, representem grupos de proteínas, os quais devem conter enzimas glicolíticas, fazendo parte de mecanismos de transportes ativos, e também outras proteínas responsáveis pela expansão ou contração da superfície celular e que podem influenciar a permeabilidade da membrana.

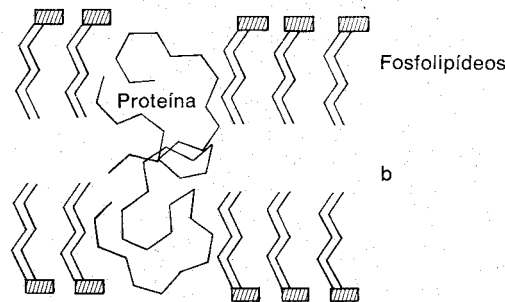


Figura 8.1 — Modelo de membrana proposto por Branton e Singer: a) diagrama como é visto em microscopia eletrônica; b) estrutura molecular proposta.

A membrana eritrocitária tem três propriedades fundamentais: 1) manter a forma normal do eritrócito; 2) manter um grau predeterminado de permeabilidade celular; 3) realizar funções de transporte ativo. A membrana do eritrócito é responsável pelo aspecto usual,

discóide, do eritrócito em repouso. Não é elástica, mas é flexível (Ponder). Esta *flexibilidade* capacita o eritrócito a atravessar a microcirculação do organismo. O aspecto dos eritrócitos numa lâmina corada dá uma impressão completamente falsa de sua habilidade em atravessar pertúitos de 3,5 micra de diâmetro, o que representa menos da metade do diâmetro da célula em repouso. Esta flexibilidade do eritrócito tem uma profunda significação fisiológica: uma suspensão contendo 40 a 50% de partículas rígidas apresentaria uma viscosidade que tornaria a circulação sanguínea simplesmente impossível. Esta fantástica flexibilidade do eritrócito é conferida pela completa falta de rigidez de sua membrana, que se comporta como uma estrutura limitante semifluida (La Celle). Uma propriedade essencial desta membrana é sua capacidade de recompor-se após ruptura. No caso, por exemplo, da formação do esferócito há perda de membrana eritrocitária, provocando o aparecimento de fragmentos eritrocitários encontrados em circulação. Estas perdas de membrana resultam numa modificação da relação área/volume da célula, com a tendência geral a fazê-la mais esférica. Isto determina provavelmente distúrbios na membrana residual, comprometendo a flexibilidade celular e ocasionando uma sobrevivência encurtada do eritrócito lesado (figura 8.2).

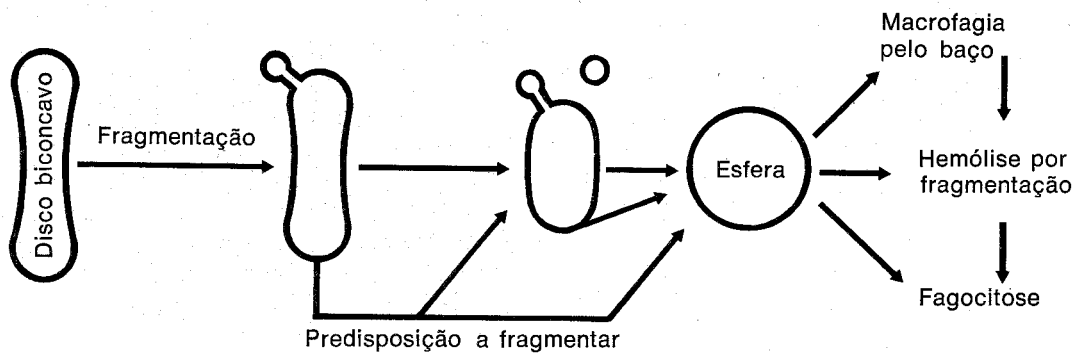


Figura 8.2 — Formação do microesferócito, segundo Weed e Reed (Amer. J. Med. 41: 681, 1966). Com a permissão dos autores.

A permeabilidade da membrana eritrocitária tem uma função primordial na composição hidroeletrólítica da hemácia. Este equilíbrio é governado por dois processos independentes: a difusão passiva de água e eletrólitos através da membrana e o transporte ativo de cations para fora e para dentro da célula contra os gradientes de concentração (Passow). A membrana do eritrócito possui um grau notável de discriminação na sua permeabilidade relativa a cations e anions. Há uma permeabilidade livre para a água e anions hidrofílicos como o Cl^- e o HCO_3^- . A permeabilidade para os cations hidrofóbicos Na e K é entretanto *um milhão* de vezes menor. A hipótese mais simples para explicar esta discriminação é que exista na membrana eritrocitária poros com cations fixados e com carga positiva voltados para o exterior da célula.

A capacidade de transporte ativo através da membrana explica a diferença considerável de concentração de sódio e potássio observada entre o plasma e a hemácia. Nesta, o sódio encontra-se na concentração de 7,5 mM, em contraste com a do plasma, de 135 mM; o potássio celular é de 105 mM e o do plasma de 4,5 mM. Embora o citado mecanismo de barreira da membrana explique em parte esta diferença de concentrações, é necessário à sua manutenção a existência de um mecanismo ativo de transporte de sódio para fora da célula e de potássio para dentro da mesma. Desde que este movimento processa-se contra os gradientes de concentração, há necessidade de consumo de energia para este processo. A eliminação ativa de sódio é correlacionada com o influxo de potássio: 3 moléculas de Na^+ são “bombeadas” para fora, quando 2 moléculas de potássio são admitidas para dentro. A energia necessária é obtida através do ATP celular, a qual é liberada por meio de ATPases Na-K dependentes. Este sistema é especificamente inibido por glicosídeo cardiotônico, a ouabaina.

O excessivo ganho de sódio pela hemácia, com o concomitante influxo de água, é denominado por Nathan e Shohet “hidrocitose”. Da mesma forma, a

perda excessiva de potássio, com uma perda paralela de água, é denominada “descitose”.

Formas clínicas

Esferocitose hereditária

A esferocitose hereditária é o arquétipo da doença hemolítica em que uma modificação de forma do eritrócito determina sua captura e destruição pelo retículo-endotélio esplênico. É uma condição que parece ser transmitida de modo autossômico dominante com expressividade variável, que é caracterizada pela presença no sangue circulante de uma célula, o esferócito. Este apresenta uma redução da superfície da membrana eritrocitária e um alto conteúdo de hemoglobina. Por este motivo, este tipo de esferócito, característico da condição, é denominado “denso”. Mas no sangue periférico destes doentes coexistem também eritrócitos de morfologia aparentemente normal e grandes reticulócitos policromáticos, que conferem o polimorfismo morfológico visto habitualmente na condição.

Além da simples redução de superfície, na esferocitose há também uma diminuição desta superfície em relação ao volume da célula. Por isto, é provável que o conteúdo de membrana por célula, na esferocitose familiar, deve ser diminuído. Entretanto, todos os estudos efetuados até o momento são controversos, possivelmente devido às falhas existentes no conhecimento das proteínas que compõem a membrana celular. Por outro lado, o estudo do metabolismo eritrocitário na esferocitose familiar não detectou qualquer anormalidade primária. Fenômenos secundários foram encontrados, como um maior aumento da atividade da “bomba de sódio”, mas trata-se de um mecanismo reacional. Por isto, toda a atenção foi voltada para a membrana da hemácia, atrás de uma base molecular para a doença (Jacob, 1968). No entanto, embora interessantes investigações tenham sido efetuadas, o mecanismo íntimo desta doença permanece desconhecido. Vários autores apontaram o defeito na parte protéica da membrana. Destes estudos, o mais inte-

ressante refere-se à possibilidade, já referida, da existência de proteínas microfilamentosas (Jacob e cols., 1971), cuja estrutura estaria defeituosa na esferocitose familiar. Entretanto, até o momento, não foi possível identificar esta proteína de modo convincente. Alguns dados disponíveis apontam a "espectrina" como sendo possivelmente esta substância. Trata-se de uma proteína encontrada no eritrócito que forma fibrilas em condições muito especiais. Outros trabalhos, de caráter muito preliminar (Grenquist e Shohet), apontam uma quinase, cuja deficiência seria a responsável pelo defeito primário da esferocitose familiar. Como se vê, todos estes estudos reforçam a suspeita de que o problema essencial resida numa proteína da membrana eritrocitária. Contudo, o defeito (ou os defeitos) molecular essencial ainda permanece uma incógnita.

Apesar deste desconhecimento numa área tão essencial, o mecanismo da interação do esferócito com o baço é bastante bem conhecido (Weed). A anatomia do baço apresenta a particularidade única de obrigar a uma porcentagem de eritrócitos passar através de um filtro com poros de 3 a 4 micra, o que torna este órgão o local ideal para captar eritrócitos indeformáveis, como o esferócito. Certamente, a captação e destruição destes eritrócitos provoca uma hipertrofia macrófagica, tal como é vista na histopatologia dos baços destes pacientes. Esta hipertrofia acentua o fenômeno da hiperhemólise, constituindo-se um verdadeiro círculo vicioso (Weiss e Tavassoli).

Um aspecto único da anemia da esferocitose hereditária é o baixo conteúdo em 2,3-difosfoglicerato destas células. Isto constitui uma falha paradoxal, pois a presença de 2,3DPG constitui o melhor mecanismo de adaptação celular à anemia, como já foi discutido no capítulo III. Entretanto, o alto conteúdo de hemoglobina do esferócito compensa em parte esta deficiência, permitindo uma menor afinidade de oxigênio, que prevê a hipóxia celular (Huehns).

Manifestações clínicas da esferocitose familiar — clinicamente, a condição

é caracterizada pela tríade anemia, icterícia e esplenomegalia. (Plancha VIII-2) Em alguns casos observa-se também a turricefalia e a presença de úlceras de perna. A gravidade da doença é extremamente variável, sobretudo de família para família, mantendo um padrão relativamente constante dentro de uma família. Porém, em pelo menos 25% dos casos não se obtém história familiar, e a ocorrência parece ser espontânea. O recém-nato com esferocitose familiar pode apresentar grave crise hemolítica, criando problema diagnóstico com a anemia hemolítica por incompatibilidade materno-fetal. Frequentemente estes casos têm que ser tratados com exangüinotransfusão. Depois, nos primeiros anos de vida, a doença tem em geral um curso brando, traduzindo-se mais por uma anemia crônica, subicterícia e um baço com lento e progressivo crescimento. Raramente estes pacientes necessitam de reposições transfusionais, pois sua hemoglobina em geral se estabiliza em torno de 8 gr/100 ml, cifra muito bem tolerada por estas crianças. Em não raros casos a anemia é inexistente, e o diagnóstico somente efetuado por suspeição levantada pela existência de outro familiar com doença ativa. A icterícia pode estar ausente em muitos pacientes. Em outros pode aparecer de modo intermitente e sugerir diagnóstico de outras condições. Mas, na maioria dos casos, há um certo grau de subicterícia constante, que pode ser agravada no decurso das crises hemolíticas. A longa persistência desta hiperbilirrubinemia determina a formação de litíase biliar negra, constituída por pequenos cálculos de bilirrubinato (Plancha VIII-1). Devido às suas pequenas dimensões, estes cálculos podem migrar para o colédoco e determinar icterícia obstrutiva. Esta complicação em geral só é vista na idade adulta, sendo excepcional nos adolescentes. E não é infrequente que o primeiro motivo de procura de auxílio médico na esferocitose familiar em adultos seja determinada por crise de cólica biliar. Neste caso, o achado de subicterícia pode levar a diagnóstico errôneo, e muitas vezes estes pacientes são operados como portadores

de doença hepatobiliar primária. O achado de litíase negra, entretanto, deve orientar o cirurgião experimentado para o verdadeiro diagnóstico etiopatogênico.

Os portadores de esferocitose familiar podem apresentar dois tipos principais de complicações: o primeiro refere-se às crises súbitas de desglobulização; o segundo refere-se às crises de icterícia. As crises de desglobulização devem-se, na maioria dos casos, à insuficiência aguda da medula óssea, sendo denominadas por isto *crises aplásticas* (Owren, 1948). Sua etiopatogenia é explicada pela falência da medula óssea, que vinha em regime de hiperprodução, com hiperplasia eritropoiética por vezes de até 10 vezes o normal. Obedece quase sempre a infecções intercorrentes e caracteriza-se, clinicamente, pela súbita acentuação da palidez sem aumento concomitante da icterícia. Por outro lado, as crises de icterícia destes pacientes devem-se a dois mecanismos principais. O primeiro refere-se às denominadas *crises hemolíticas*: infecções intercorrentes podem determinar aumento de capacidade macrofágica esplênica e ocasionar uma hiperhemólise mais intensa que a habitual, tornando-se o paciente pálido e mais icterico. Muitas vezes, porém, estas crises surgem sem uma causa demonstrável, seja infecciosa ou não. Finalmente, estes pacientes podem apresentar crise icterica, sem empalidescimento ou aparecimento de outros sinais clínicos de acentuação da anemia. Deve-se suspeitar sempre, nestas condições, de complicação obstrutiva hépato-biliar, principalmente quando a condição ocorrer em indivíduos adultos.

O exame físico destes pacientes exhibe, como achados principais, a palidez, a subicterícia e a esplenomegalia. Não é infrequente o achado da turricefalia, determinada pela expansão do díploe conseqüente à hipertrofia eritropoiética congênita. Entretanto, outros achados de massas eritropoiéticas extra-medulares não são comuns nesta condição, como por exemplo a ocorrência da hiperplasia eritróide dos seios paranasais observada nos talassêmicos. A esplenomegalia apresenta dimensões muito variáveis,

com tendência a aumentar no decurso da vida (Plancha VIII-1.2). Por vezes, pacientes com um grau mínimo de esferocitose familiar não anêmica, descoberta apenas na investigação dos familiares de um paciente, nem mesmo apresentam o baço palpável. Por outro lado, adultos com forma intensa de esferocitose podem apresentar esplenomegalias muito volumosas. Mas tanto um fato quanto outro não é o que mais se vê, e, em geral, estes pacientes apresentam uma esplenomegalia apenas de dimensões médias. Sua consistência é sempre aumentada, sem chegar a ser pétrea. O infarto esplênico é uma rara ocorrência na esferocitose familiar.

Os achados radiológicos esqueléticos na anemia esferocítica são em geral menos pronunciados que em outras formas congênitas, como a drepanocitose ou as talassemias. Geralmente, as alterações são somente observadas no crânio, com alargamento do espaço diplóico, com uma disposição perpendicular das trabéculas.

Investigação laboratorial — o achado de microesferócitos densos é o selo diagnóstico da condição. São células pequenas, redondas, hiperconradas, sem a parte central mais clara de hemácia normal (Plancha VIII-3). O número de esferócitos varia muito de um doente para o outro e não guarda uma correlação satisfatória com a gravidade da afecção. Junto com os esferócitos são vistos reticulócitos, que na coloração panótica aparecem como células mais basófilas, menos intensamente coradas e de dimensões maiores.

O teste da fragilidade às soluções hipotônicas de cloreto de sódio continua sendo o método clássico para confirmar a existência de esferócitos. Tendo estes uma redução da superfície da membrana em relação ao volume da célula, esta não é capaz de tolerar a entrada de um pequeno volume adicional de água em seu interior, como ocorre quando uma hemácia é colocada num meio de baixa osmolaridade. Tanto mais esférica é a célula, tanto mais fácil a sua hemólise nestas condições. O teste é característico da condição e pode ser sensibilizado uti-

lizando o artifício de incubar o sangue a 37° por algumas horas, sem adição de glicose (Dacie).

A *auto-hemólise* também pode ser observada nestes casos: estes sangues incubados a 37°, em condição de esterilidade absoluta, terminam por se auto-hemolisar, o que pode ser evitado pela adição de glicose ao sistema. Este teste foi denominado por Dacie como auto-hemólise tipo I e é também visto em condições que apresentam deficiência do sistema glicolítico eritrocitário.

Estudos complementares, não essenciais para o diagnóstico da condição, compreendem a determinação do *ferro sérico* e da saturação da siderofilina ou transferrina, que se encontram elevados, como em qualquer anemia hemolítica por hemólise extravascular. A bilirrubina deve ter predomínio indireto e suas cifras são, em geral, pouco elevadas. Cifras elevadas, sobretudo com aumento de fração direta, indicam complicações associadas, hepáticas ou obstrutivas. É essencial efetuar o estudo imunológico destes pacientes, pelo menos com o teste anti-globulina de Coombs, para excluir as formas imunológicas. O estudo da *medula óssea* é subsidiário e demonstra uma intensa hiperplasia eritropoiética, com predomínio de eritroblastos hemoglobinizados. (Plancha VIII-4) O ferro medular, demonstrado pelo método do azul da Prússia, pode estar aumentado ou normal, dependendo da rapidez com que é utilizado. A eritropoiese pode revelar um certo grau de transformação megaloblastóide, o que nestes pacientes com um alto ritmo de produção eritropoiética indica deficiência relativa ou absoluta de folatos. Finalmente, o estudo deve ser complementado com a investigação dos familiares: a demonstração de esferócitos em familiares, mesmo sem doença caracterizável clinicamente, permite um diagnóstico quase de certeza da condição. A inexistência destes achados familiares fazem com que o diagnóstico seja apenas de alta probabilidade, já que não há um teste específico para o diagnóstico da esferocitose hereditária, repousando este mais na exclusão de outras causas de hiper-hemólise com esferocitose.

Tratamento — o paciente anêmico com esferocitose hereditária satisfatoriamente comprovada pelos métodos descritos, deve ser submetido à esplenectomia. Apenas duas ressalvas devem ser feitas. A primeira refere-se aos pacientes de baixa idade; nestes casos, a condição deve ser controlada clinicamente com administração de folatos, prevenção de infecções, eventuais reposições transfusionais durante crises anêmicas, etc., aguardando a criança atingir 5 ou 6 anos de idade (Diamond). Isto nem sempre é possível, e por vezes é-se obrigado a realizar esplenectomias em crianças mais jovens. Nestas condições, a resposta hematológica é adequada, mas estes pacientes apresentam, com uma frequência muito alta, a ocorrência de estados sépticos fulminantes, especialmente pneumocócicos. Esta complicação é menos freqüente em crianças operadas após o 6º ano de vida e nos adultos. Sua explicação ainda não é satisfatória, mas indica que o baço representa um componente imunitário muito prevalente nos jovens: sua remoção determina uma inferioridade imunológica cujos riscos devem ser considerados proibitivos. Pessoalmente, o autor, junto com Saulo Rolim, já observou três ocorrências destes estados sépticos gravíssimos, que terminaram por óbito apesar de terapêutica antibiótica maciça. A segunda ressalva refere-se aos casos de esferocitose sem manifestações clínicas, descobertas fortuitamente na investigação de uma família de portador da doença. Os autores divergem na indicação da esplenectomia nestes casos. Há realmente uma razão fisiopatológica, que seria a de reduzir a hemólise, prevenindo assim a litíase pigmentar secundária com todas suas implicações. Na prática, entretanto, o problema é decidido pelo paciente, que em geral recusa a operação proposta, por nada sentir.

O paciente esplenectomizado tem sua condição *cl clinicamente* curada. Caso isto não suceda, é conveniente investigar novamente o diagnóstico, pois provavelmente o caso não seria realmente de esferocitose familiar e sim de uma condição hemolítica de outra natureza com esferócitos no sangue circulante, fato

não raro em várias outras entidades. Por outro lado, a recorrência tardia após a operação indica em geral a existência de baço acessório que não foi removido e que se hiperplasiou. O exame do sangue periférico do paciente clinicamente curado revela a persistência dos esferócitos; a cifra eritrocitária torna-se normal, o número de reticulócitos diminui tanto porcentualmente como em número absoluto, indicando uma menor atividade medular para compensar a hemólise. Pois na verdade esta persiste, apenas diminuindo muito e permitindo à medula uma compensação total. Esta hemólise residual pode ser demonstrada por um ligeiro aumento da bilirrubinemia indireta, o que não é freqüente, ou então por um aumento do urobilinogênio fecal, este sempre presente. No sangue periférico destes pacientes, além dos dados assinalados, são encontrados os aspectos gerais que caracterizam os indivíduos asplênicos: a presença de hemácias com ponteados basófilos e corpúsculos de Howel-Jolly, ao par de raros anéis de Cabot e de um grau permanente de leucocitose, geralmente em torno de 12.000 /mm³.

Eliptocitose hereditária

É uma condição rara, que afeta cerca de 2 a 4 pessoas por 10.000, em estatísticas européias (Dacie). Caracteriza-se, como o nome indica, pela existência de hemácias de forma elíptica. (Plancha VIII-5) Estas são encontradas em indivíduos normais em cifras de até 10% das células. No portador da condição, esta cifra sobe de 25 a 75%. São hemácias de contornos ovais, normocrômicas e normocíticas. O defeito é transmitido de modo autossômico dominante, reconhecendo duas variedades, uma ligada ao Rh e outra independente deste fator (Morton). O defeito determina um certo grau de encurtamento de sobrevivência eritrocitária, o qual é compensado facilmente pela medula óssea. Por este motivo, raramente tem tradução clínica. Esta pode ocorrer na vigência de complicações, como infecções virais tais que levam a um certo grau de depressão medular, que vai se traduzir por um estado anêmico moderado. Trata-se de uma variante mitigada das crises aplásticas da

esferocitose familiar. O autor teve oportunidade de estudar, com Stanislaw Kaplan, um caso curioso, em que um indivíduo portador de ovalocitose, submetido a uma ligação porta-cava por hipertensão porta, conseqüente à esquistossomose hépato-esplênica, persistia após a operação com hiper-bilirrubinemia indireta e cifra de reticulócitos elevada, com medula com hiperplasia eritróide. Foi feita a suposição de que a esplenomegalia estivesse determinando uma hiperhemólise em paciente com defeito eritrocitário. A remoção do baço corrigiu os sinais de hiperhemólise, persistindo o paciente com sua eliptocitose homozigótica inalterada.

O diagnóstico é efetuado unicamente pela morfologia eritrocitária do paciente e de seus familiares, não havendo um outro teste específico para a condição. O sistema Rh da família deve ser estudado, para estabelecer qual a variedade do caso.

O tratamento é em geral desnecessário. Em condições de solicitação excessiva da eritropoiese, como na gestação, estes pacientes podem receber folatos. Alguns raros casos de esplenectomia em pacientes homozigotos foram descritos na literatura.

Outras formas de defeitos da membrana eritrocitária

Acantocitose — acantócitos são células com projeção espiculadas irregulares. Foram descritas numa rara condição, a deficiência congênita de beta-lipo-proteínas. Estes pacientes apresentam também graves perturbações neurológicas.

Células muito semelhantes a estes acantócitos podem ser observadas em pacientes com grave *disfunção hepato-celular*. Estes pacientes podem apresentar também hemácias em alvo. Estas últimas são mais encontradas em pacientes portadores de obstrução biliar.

Na *uremia* são vistas células com espículas mais finas, denominadas por Bessis *equinócitos* e pelos autores americanos "*burr cells*" (célula em "carrapicho"). Estas células tem um óbvio defeito na membrana, ainda não perfeitamente caracterizado. Surgem com fre-

quência em numerosas condições hemolíticas; são vistas com mais frequência na uremia.

Hemólise por fragmentação da membrana eritrocitária — tem sido demonstrado que o trauma mecânico determina fragmentação do eritrócito, com o aparecimento de formas muito bizarras no sangue circulante, imitando capacetes, triângulos, etc. Isto deve-se principalmente à extraordinária capacidade de reparação da membrana eritrocitária, que imediatamente reconstitui o fragmento de hemácias danificado pelo trauma. As causas destas lesões traumáticas são numerosas. A mais comum é a provocada por vasos cuja luz foi alterada por doença e que expõem o eritrócito a lesões físicas, durante o percurso em seu interior. Como isto somente sucede quando os eritrócitos circulam pelos pequenos vasos, a condição foi denominada como *anemia microangiopática hemolítica* (Linton). Outra causa de hemólise mecânica é observada na *coagulação intravascular disseminada*, em que a fibrina encontra-se disseminada pela microvasculatura, captando e fragmentando os eritrócitos (ver capítulo XXIII). Na *púrpura trombótica trombocitopênica*, uma rara entidade purpúrica caracterizada clinicamente pela prevalência de sinais neurológicos centrais, ocorre também fragmentação eritrocitária com anemia hemolítica conseqüente. Na *hemoglobinúria de marcha*, a fragmentação eritrocitária é ocasionada pela microvasculatura do pé de encontro a superfícies duras: os eritrócitos são esmagados com conseqüente hemólise (Davidson). A condição é corrigida muito simplesmente com o uso de calçados forrados com esponja de borracha. Outra condição importante de fragmentação eritrocitária é observada nas *próteses valvulares cardíacas*. A turbulência local, especialmente no caso de válvulas aórticas, é uma causa comum de hemólise mecânica (Marsh e Lewis).

A tradução destas diferentes formas de fragmentação eritrocitária varia conforme a doença subjacente e à intensidade e permanência da hemólise. Em casos de ocorrência esporádica, como a

hemoglobinúria da marcha, uma elevada quantidade de hemoglobinemia determina apenas a hemoglobinúria com sua sintomatologia (calafrios, astenia, dor lombar, etc.), que cede passado um curto período. Nos casos de uma fragmentação permanente, como no caso da prótese valvular, a exteriorização é inteiramente diversa: a permanente hemólise intravascular com hemoglobinemia persistente esgota os mecanismos normais corretivos e surge a hemoglobinúria. Como esta é em geral mínima, a única tradução vai ser a de uma lenta espoliação em ferro, que termina por determinar uma anemia ferropriva associada. Nos outros casos, a doença prevalente domina o quadro clínico, como na coagulação intravascular disseminada ou na púrpura trombótica trombocitopênica. Na anemia microangiopática quase sempre há hipertensão, que foi a causa determinante da modificação vascular e instala-se posteriormente uremia. Na infância, é observado um quadro *urêmico-hemolítico* que obedece em parte ao mecanismo descrito, mas cuja patofisiologia completa ainda é objeto de discussões (Lieberman).

Anemias hemolíticas devidas a defeitos metabólicos do eritrócido

Deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase — crises de hemólise extremamente graves foram observadas pela primeira vez em indivíduos tratados em 1926 com um anti-malárico, a pamaquina. Durante a II Guerra Mundial, foram novamente observados casos semelhantes, desta vez desencadeados pela primaquina (Beutler). A existência de um fator genético foi suspeitada, pois as crises ocorriam sempre em soldados negros. Logo após foi demonstrado que 10% dos homens negros americanos tinham eritrócitos com uma susceptibilidade anormal à droga. Foi então demonstrado que esta susceptibilidade devia-se a uma variante instável de glicose-6-fosfato-desidrogenase. O mecanismo do comprometimento celular foi posteriormente esclarecido: a presença de glutatión, que existe no eritrócito em alta concentração

(2mM), protege os tiols da globina e as proteínas da membrana de oxidação irreversível. O glutathion é mantido em seu estado reduzido pelo NADPH, gerado pelo ciclo aeróbio das pentoses (ver capítulo anterior). Eritrócitos com deficiência de enzimas responsáveis pelo ciclo das pentoses têm uma capacidade de gerar NADPH diminuída e, por isso, são anormalmente sensíveis a compostos oxidantes. Mesmo os próprios eritrócitos normais são sensíveis a estes agentes. Nestes, contudo, o ciclo das pentoses pode ser acelerado até 30 vezes o normal e produzir bastante NADPH para reduzir até uma certa quantidade de oxidante. Por isso, só um nível muito elevado do agente oxidante pode atingir a célula normal, enquanto uma dose modesta do mesmo agente pode causar danos irreversíveis a uma célula com um ciclo das pentoses deficiente. Estes eritrócitos não podem, como a célula normal, acelerar o seu metabolismo em face de agentes oxidantes anormais, embora sejam capazes de realizar uma função normal dentro de condições fisiológicas. A primaquina e outras drogas oxidantes causam hemólise por precipitarem a hemoglobina desnaturada dentro do glóbulo. Estes precipitados formam massas denominadas *corpúsculo de Heinz*, que são facilmente demonstráveis com corantes supravitais, como o violeta de metila. Estas partículas são removidas do sangue pelas células macrofágicas do baço e do sistema reticulohistiocitário em geral. Por isto, são vistas em número muito maior dos indivíduos esplenectomizados. Hemácias com uma efração (denominada pelos autores americanos "eaten-out"), possivelmente resultante da remoção de corpúsculos de Heinz, são vistas nos pacientes portadores de baço. Esferócitos também surgem algumas horas após o início da hemólise e podem ser formas de reparação destas células, que tiveram parte de sua membrana perdida.

Esta entidade é a mais comum das deficiências enzimáticas do eritrócito, estimando-se que exista no mundo pelo menos 100 milhões de pessoas portadoras de um grau variável da deficiência. Já foram descritas mais de 50 variantes de

glicose-6-fosfato-desidrogenases instáveis. A mais comum, denominada *variedade africana*, é uma condição recessiva, ligada ao sexo, que afeta 10% dos negros americanos. Uma *variedade caucasiana Mediterrânea*, encontrada na Sardenha, nos judeus sefaraditas, árabes e outras populações mediterrâneas, determina uma forma de deficiência mais severa que a encontrada entre os negros americanos.

Sendo o gene da glicose-6-fosfato-desidrogenase ligado ao sexo, os homens têm somente um tipo do enzima. As mulheres podem ser homozigotas normais, homozigotas anormais ou heterozigotas. Nestes casos, os eritrócitos e os tecidos contêm dois tipos de enzimas. O estudo genético foi facilitado pela descoberta que as glicose-6-fosfato dos caucasianos e dos negros podem ter mobilidade eletroforética diferente. A do caucasiano é denominada B, pertencendo a esta variedade tanto as variedades caucasianas normais quanto as anormais (ver Tabela VIII-1). Já os negros americanos podem também apresentar esta glicose-6-fosfato tipo B (70% da população negra) como apresentar uma outra variedade, denominada tipo A, que migra eletroforicamente mais rapidamente. Um terço desta população apresenta uma subvariedade de glicose-6-fosfato desidrogenases, denominada A— Portanto, na população negra americana são encontradas três variedades do enzima: 1) a forma B, normal, idêntica à dos caucasianos; 2) a forma A—, presente em 20% dos negros, cuja atividade enzimática é normal e somente é reconhecida pela mobilidade eletroforética diferente; 3) a forma A—, presente em 10 a 20% dos negros e cuja atividade enzimática é de apenas de 5 a 10% do normal; a atividade do enzima no eritrócito jovem é quase normal, mas cai muito rapidamente com o envelhecimento celular. Portanto, ao que tudo indica, esta variante A— é uma forma instável de glicose-6-fosfato. Conforme já foi exposto, a população caucasiana tem normalmente uma glicose-6-fosfato-desidrogenase do tipo B. Este enzima pode apresentar variantes inativas, dos quais a única clinicamente importante

Tabela VIII-1
Características das principais variantes de deficiência
de glicose-6-fosfato desidrogenase

População	Atividade do enzima (% do normal)	Mobilidade eletroforética	Sensibilidade a oxidantes	Favismo	AHCNE (*)
Caucasiana normal	100	B	Não	Não	Não
Negra normal	100	B ou A	Não	Não	Não
Negra deficiente	10 a 15	A (-)	Sim	Não	Não
Caucasiana deficiente (Mediterrânea)	0 a 7	B	Sim	Sim	Sim

(*) AHCNE: anemia hemolítica crônica não esferocítica.

é a variedade denominada Mediterrânea. A frequência do gene responsável por esta forma anormal pode variar de menos de 1 para 1.000 na população do norte da Europa a 50% entre os judeus kurdos do sexo masculino. A atividade enzimática dos indivíduos que herdaram este gene anormal é muito baixa, por vezes menos de 1% do normal.

A hemólise patológica somente surge nos portadores da variedade africana A—após a administração de medicamentos oxidantes ou no decurso de processos infecciosos. Já nas variedades caucasianas, devido às cifras extremamente baixas do enzima nos eritrócitos, mesmo as células jovens são desprovidas de glicose-6-fosfato desidrogenase. Por isto, a crise induzida pelos agentes oxidantes é extremamente severa, destruindo quase toda a população eritrocitária. Um número apreciável destes pacientes falece se não for administrada transfusão de sangue. O comportamento da crise hemolítica na variedade africana é inteiramente diferente: havendo uma cifra mais elevada do enzima nos eritrócitos, e sendo o nível nas hemácias jovens satisfatório, a destruição compromete uma porcentagem apreciável mas limitada dos glóbulos. Com isto, fica assegurada a sobrevivência do paciente e a sua “imunidade” transitória à administração de agentes oxidantes.

Além desta maior gravidade da hemólise produzida por medicamentos, os portadores da variedade Mediterrânea apresentam também crises hemolíticas gravíssimas quando expostos a uma

planta encontrada na área mediterrânea, a *fava*. A crise surge em indivíduos expostos ao pólen da planta, mas os casos mais dramáticos são vistos em crianças após a ingestão de grãos frescos ou parcialmente cozidos de *Vicia faba*. Surge então um quadro clínico severo, com mal-estar, calafrios, cefaléia, náuseas e vômitos, e dores lombares. A severidade da hemólise intravascular determina logo após intensa hemoglobinúria. Em alguns casos fulminantes a morte pode ocorrer durante a crise; mas, na maioria dos casos, há recuperação e o paciente fica imune à doença por seis semanas. O único tratamento efetivo é a transfusão de sangue de um indivíduo não portador da deficiência.

O paciente caucasiano, portador de deficiência muito severa do enzima, pode apresentar, afora estes graves acidentes hemolíticos, uma anemia hemolítica não esferocítica crônica, geralmente de grau não muito acentuado.

O nível de glicose-6-fosfato-desidrogenase, como aliás de todos os outros enzimas eritrocitários, declina com o envelhecimento do glóbulo. Nas pessoas com deficiência congênita, estes níveis caem a cifras tão baixas que não se consegue dosar o enzima nos glóbulos velhos. Por isto, os pacientes expostos às drogas oxidantes têm 20 a 30% de seus glóbulos afetados, cifras estas que correspondem à população eritrocitária envelhecida. Em casos mais graves esta população susceptível é maior. Já as células novas, formadas pela medula como resposta à crise hemolítica, apresentam níveis sa-

Tabela VIII-2

Compostos que podem induzir hemólise em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase

ANTIMALÁRICOS	SULFONAMIDAS	NITROFURONAS	ANALGÉSICOS	OUTROS
Primaquina	Sulfamilamida	Furadantina	Ácido Acetilsalicílico	Dimercaprol (BAL)
Pamaquina	Acetilsulfanilamida	Furoxona	Acetanilide	Azul de Metileno
Penaquina	Sulfacetamida	Altafur	Fenacetin	Naftalina
Plasmoquina	Sulfametoxipiradizina	Furacin	Piramido *	Ácido aminosalicílico
SN 3883	Azulfidina		Antipirina *	Vitamina K
SN 15324	Gantrisin			
CN 1110			SULFONAS	
Quinocide			Sulfoxona	
Atebrina			Tiazolsulfona	
Quinina *				

(*) Determinam hemólise apenas nos indivíduos com a variedade Mediterrânea.

tisfatórios de enzimas. Por este motivo, a dosagem da glicose-6-fosfato-desidrogenase oferece resultados falsos após a crise. Na Tabela VIII-2, tomada de Jandl, estão assinaladas as drogas que com mais frequência determinam episódios hemolíticos. Os medicamentos assinalados com um asterisco determinam problemas apenas nos indivíduos caucasianos, não afetando os negros (americanos). Todos estes compostos em doses elevadas podem ser hemolíticos mesmo nos indivíduos normais ou portadores de insuficiência renal.

O diagnóstico da deficiência é efetuado com uma série de testes. A condição é fácil de detectar no indivíduo masculino e na mulher homozigótica. A detecção na mulher heterozigótica exige técnicas sofisticadas. A detecção imediatamente após a crise hemolítica também oferece dificuldades. Os testes qualitativos para o ensaio da condição são baseados na descoloração do azul brilhante cresil ou de outros corantes, na reação do sangue com ascorbato e cianeto e em testes baseados na fluorescência do fosfato de nicotinamida-adenina-nucleotídeo reduzido (NADPH) (Beutler). A caracterização exata do enzima exige uma investigação mais qualificada, incluindo o ensaio do enzima em condições ótimas de atividade e o estudo da cinética do enzima.

O exame do sangue periférico é normal fora das crises hemolíticas. No decorso da crise observam-se glóbulos pequenos ou fragmentados, com contorno irregular, conforme já foi assinalado. Os

corpúsculos de Heinz não são habitualmente encontrados nos indivíduos portadores de baço, exceto de uma maneira muito fugaz durante a crise.

A condição deve ter o seu controle baseado em medidas preventivas. O tratamento resume-se a medidas gerais e a transfusões, quando necessárias, de sangue de doador normal.

Deficiência de piruvato-quinase — este enzima cataliza a conversão do fosfoenolpiruvato e do difosfato de adenina a piruvato e trifosfato de adenosina, respectivamente. Sua deficiência pode ser herdada como um traço autossômico recessivo. Foi a primeira deficiência descrita no sistema glicolítico eritrocitário, na investigação das então denominadas anemias hemolíticas familiares não esferocíticas (Dacie). A exteriorização clínica é muito variável: em alguns casos há hemólise e icterícia peri-natal; em outros casos a hemólise é de caráter crônico e, finalmente, em outros pacientes não há mesmo anemia. A destruição globular nesta condição é em grande parte hepática, mas a participação esplênica é suficientemente importante para que a esplenectomia seja indicada em alguns casos.

Anemias por outras deficiências enzimáticas no sistema glicolítico eritrocitário — deficiências de quase todos os enzimas que participam da cadeia de Emben-Meyerhof já foram descritas. São casos raros, representando modelos naturais importantes para o conhecimento da pa-

tologia metabólica do eritrócito, mas sem importância clínica maior. Quase todos os casos têm em comum os seguintes achados: anemia hemolítica não esferocítica, deficiência de ATP celular e níveis de potássio globular também baixos. O diagnóstico destas condições repousa na dosagem do enzima.

Referências:

- Bessis, M.: *Cellules du sang*. Masson & Cie. Paris, 1972.
- Beutler, E.: Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: William, W. et al. (eds.): *Hematology*, McGraw Hill Book Co. New York, 1972. Pg. 391.
- Brain, M.C.: Defects of the red cell membrane. In: Huntsman, R.G. e Jenwins, G.C.: *Advanced Haematology*. Butterworths & Co. London, 1974, Pg. 15.
- Dacie, J.V.: *The Haemolytic Anaemias*. Part I — The congenital anemias. J. & A. Churchill Ltd. London, 1960.
- Davidson, R.J.L.: Exertional hemoglobinuria: a report of three cases with a studies on the hemolytic mechanisms. *J. Clin. Path.* 17: 536, 1964.
- Diamond, L.K.: Indications for splenectomy in childhood. *Am. J. Surg.* 39: 400, 1938.
- Cooper, R.A.: Lipids of human red cell membrane: normal composition and variability in disease. *Seminars in Hematology*, 7: 296, 1970.
- Grrenquist A. e Shohet, S.B.: ATP-dependent phosphorylation of a membrane protein in normal and hereditary spherocytosis red cells. *Blood*. 42: 997, 1973.
- Hillman, R.S. e Finch, C.A.: Erythropoiesis: normal and abnormal. *Seminars in Hematology*, 4: 327, 1967.
- Huehns, E.R.: Control of red cell oxygen affinity by 2,3-DGP in disease. In: Huntsman, F.G. e Jenkins, G.C.: *Advanced Haematology*. Butterworths & Co. London, 1974.
- Jacob, H.S.: Dysfunction of the red blood cell membrane in hereditary spherocytosis. *Br. J. Haematol*, 14: 99, 1968.
- Jacob, H.S. et al: Abnormal membrane protein of red blood cells in hereditary spherocytosis. *J. Clin. Invest*, 50: 800, 1971.
- LaCelle, P.L.: Alteration of membrane deformability in hemolytic anemias. *Seminars in Hematology*, 7: 355, 1970.
- Lehman, H. e Huntsman, R.G.: Glucose-6 phosphate dehydrogenase (G-6-PD) deficiency, in: *Man's Hemoglobin* (dos mesmos autores). North Holland ed. Amsterdam, 1974. Pg. 289.
- Lieberman, E.: Hemolytic uremic syndrome. *J. Pediatr.* 80: 1. 1972.
- Linton, A.L. et al: Microangiopathic hemolytic anemia and the pathogenesis of malignant hypertension. *Lancet*. 1: 1277, 1969.
- Maddy, A.H.: Erythrocyte membrane proteins. *Seminars in Hematology*. 7: 275, 1970.
- Marsh, G.W. e Lewis, S.M.: Cardiac hemolytic anemias. *Seminars in Hematology*, 6: 133, 1969.
- Morton, N.E.: The detection and estimation of linkage between the genes for elliptocytosis and the Rh blood type. *Am. J. Human. Genet.* 8: 80. 1956.
- Nathan, D.G. e Shohet, S.S.: Erythrocyte ion transport defects and hemolytic anemia: "Hydrocytosis" and "Desccytosis". *Seminars in Hematology*, 7: 381, 1970.
- Owren, P.: Congenital hemolytic jaundice: the pathogenesis of the "hemolytic crisis". *Blood*, 3: 231, 1948.
- Shohet, S.B. e Lux, S.E.: The red blood cell membrane and mechanisms of hemolysis. In: Nathan, D.G. e Oski, F.A.: *Hematology of infancy and childhood*. Saunders Co. Philadelphia, 1974. Pg. 190.
- Valentine, W.N.: Pyruvate kynase (PK) deficiency. Deficiency of other enzymes leading to anemia. In: Williams, W. et al: *Hematology*. McGraw Hill Book Co. New York, 1972. Pgs. 400 e 403.
- Weed, R.I.: Hereditary spherocytosis: a review. *Arch. Int. Med.* 135: 1316, 1975.
- Weinstein, R.S. e McNutt U.S.: Ultrastructure of red cell membrane. *Seminars in Hematology*, 7: 259, 1970.
- Weiss, L. e Tavassoli, M.: Anatomical hazards to the passage of erythrocytes through the spleen. *Seminars in Hematology*, 7: 372, 1970.

Plancha VIII

Anemias hemolíticas congênitas

(defeitos da membrana eritrocitária)

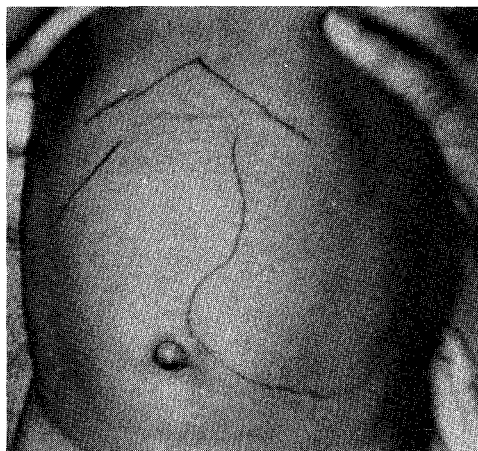
Figura 1 — Enorme esplenomegalia em paciente esplenectomizada em idade adulta por esferocitose familiar. Foi efetuada colestectomia simultânea: notar a vesícula aberta, contendo numerosos cálculos de bilirrubinato, de cor negra. Paciente operada pelo Dr. Carlos Monteiro, com cura clínica.

Figura 2 — Criança portadora de esferocitose familiar com volumosa esplenomegalia e moderada hepatomegalia.

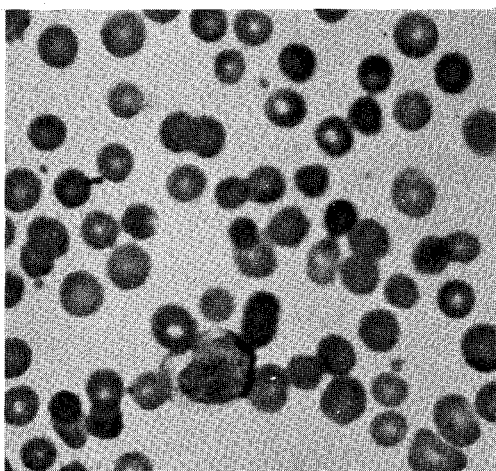
Figura 3 — Aspecto do sangue periférico em anemia esferocítica familiar: notar a anisocitose e o predomínio de pequenos eritrócitos hipercoreados, sem centro claro, os esferócitos. (Obj. 50 HI oc. 10 — col. MG)



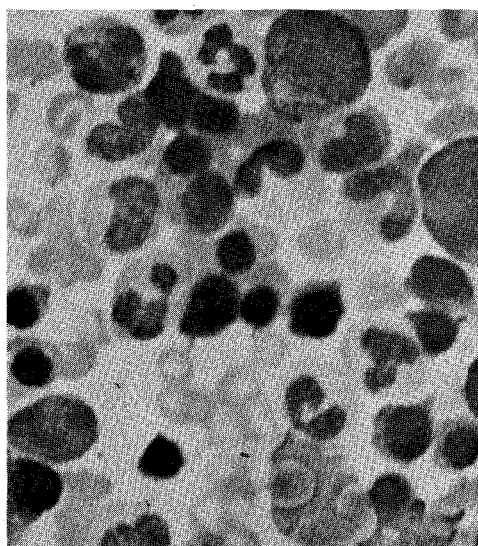
1



2



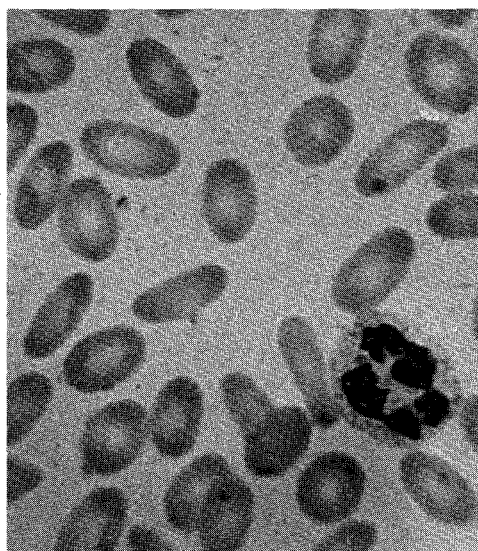
3



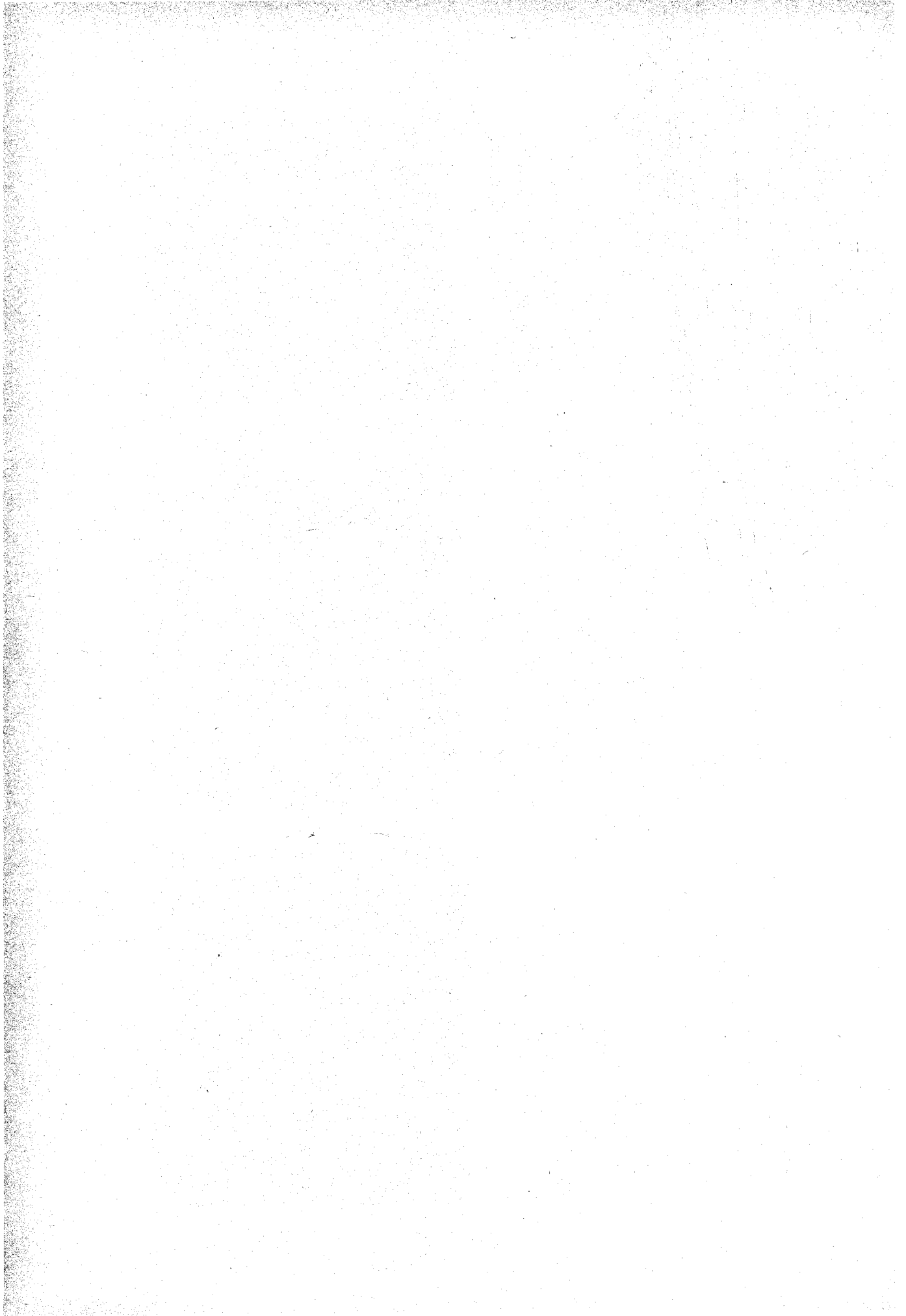
4

Figura 4 — Aspecto da citologia de punção medular em caso de esferocitose familiar: hiperplasia mielóide, com predomínio absoluto de hiperplasia eritropoiética, de morfologia normoblástica. (Obj. 50 HI, oc. 10, col. MGG).

Figura 5 — Paciente portadora de forma homozigótica de eliptocitose. Sem anemia clinicamente. Notar o neutrófilo plurisegmentado. A prevalência destas formas no esfregaço indica carência de folatos associada, em qualquer forma de anemia hemolítica. (Obj. 85 HI — oc. 10 — Col. MGG).



5



Capítulo IX

Anemias hemolíticas — II As hemoglobinopatias As talassemias

Como já foi estudado no Capítulo anterior, as modificações da viscosidade e plasticidade dos eritrócitos têm profunda influência na sua capacidade de atravessar a microcirculação. Estas propriedades dos eritrócitos têm íntima relação com a hemoglobina que transportam. Modificações da estrutura desta, que resultem em alterações de sua solubilidade, vão refletir-se na plasticidade do glóbulo e dificultar seu trânsito pela microvasculatura. Por outro lado, mesmo nas alterações que não comprometam tão radicalmente este trânsito, a falta de plasticidade dos eritrócitos vai determinar sua destruição precoce, retidas como são estas hemácias indeformáveis por poros existentes na circulação esplênica, só permeáveis a glóbulos cuja plasticidade permita sua passagem, pois apresentam diâmetro muito inferior ao do eritrócito. (Figura 1, no Capítulo I). Os glóbulos aprisionados são capturados pelas células macrofágicas, que processam sua destruição. Estes dois aspectos — bloqueio da microcirculação e hiperhemólise — são os traços fundamentais na patologia dependente das alterações da estrutura mo-

lecular da hemoglobina, embora existam outros clinicamente menos importantes. No presente capítulo serão discutidas principalmente as duas formas mais importantes de hemoglobinopatias: a anemia falciforme e as talassemias. Na primeira entidade há uma simples substituição de um aminoácido nas cadeias beta. Isto acarreta a formação de um gel no momento em que a hemoglobina encontra-se desoxigenada. Este gel tem tendência a assumir uma forma alongada, de aparência cristalina, denominada tactóide. Esta configuração especial da hemoglobina deforma a hemácia, que assume a configuração de uma foice. As modificações resultantes na viscosidade e na configuração das hemácias levam à sua destruição e à obstrução microvascular. Nas segundas condições, as talassemias, há uma depressão da síntese de uma ou mais das cadeias de globina. Isto resulta numa deficiência de hemoglobina nos eritrócitos, traduzindo-se por uma anemia hipocrômica. O desequilíbrio de síntese das cadeias determina também uma precipitação da cadeia formada em ritmo normal e que não encon-

tra a cadeia correspondente, cuja formação foi deprimida, para formar o dímero normal. Disto resultam corpúsculos de inclusão que levam à destruição precoce destes glóbulos.

Estas noções permitem dividir as hemoglobinopatias em dois grandes grupos: 1º) as hemoglobinopatias devidas a *modificações qualitativas* nas cadeias globínicas por substituição ou deleção na sua sequência normal de aminoácidos; 2º) as hemoglobinopatias devidas a *modificações quantitativas* na composição do tetrâmero da hemoglobina, devidas a deficiência de produção relativa ou absoluta de algumas das cadeias normalmente sintetizadas na espécie humana. Uma exceção a esta classificação é representada por uma hemoglobina muito rara, mas extremamente interessante, a hemoglobina Lepore, em que há depressão da formação de tetrâmeros normais HbA e HbA₂, simultaneamente com a síntese de uma cadeia anormal não alfa, possivelmente híbrida, delta-beta. A estes dois grupos poderiam ser acrescentadas as *formas mistas de hemoglobinopatias*, em que, no mesmo paciente, há superposição de mais de uma deficiência hemoglobínica, como na associação da talassemia com a drepanocitose.

Hemoglobinopatias qualitativas: patologia das variantes anormais da hemoglobina

Pensava-se que a síntese das cadeias globínicas (alfa, beta e delta) estivesse sob o controle de um par de genes alélicos. Sabe-se agora que a síntese de cada cadeia humana de hemoglobina alfa ou gama pode ser controlada por um par de genes não alélicos. A hereditariedade das variantes das hemoglobinas obedece a um modelo mendeliano simples, ou seja, um indivíduo pode ser homozigoto ou heterozigoto para uma variedade estrutural.

Atualmente, graças aos trabalhos de Lehmann e de outros investigadores, mais de 120 variedades de hemoglobinas já foram isoladas. Entretanto, apenas umas poucas determinam fenômenos patológi-

cos importantes. Estes podem resultar de alterações de solubilidade da hemoglobina ou de sua instabilidade estrutural. São modificações que vão abreviar a sobrevivência eritrocitária, determinando quadros clínicos de anemias hemolíticas mais ou menos ostensivos. Outras alterações da estrutura da hemoglobina perturbam a afinidade desta com o oxigênio, e em certos casos pode resultar em quadros clínicos de poliglobulia. E, finalmente, também podem ser encontradas hemoglobinas com dupla característica: instabilidade e afinidade alterada pelo oxigênio. Com exceção das modificações relacionadas com a solubilidade da hemoglobina, todas as outras constituem verdadeiras raridades, extremamente importantes para o conhecimento da patofisiologia da hemoglobina, mas sem qualquer importância na prática clínica.

As modificações estruturais da hemoglobina podem ser classificadas em duas formas principais: 1) modificações ocasionadas pela substituição de um aminoácido externo da molécula da hemoglobina, o que determina alteração de carga da molécula (modificação polar); 2) modificação ocasionada pela substituição de um aminoácido interno da hemoglobina (modificação não polar). No primeiro grupo temos como exemplo a hemoglobina S. No segundo, as hemoglobinas M. As expressões "interno" e "externo" referem-se às localizações dos aminoácidos na disposição espacial assumida por cada cadeia hemoglobínica, que assume disposições helicoidais e esféricas (em número de 8), conectadas entre si por curtos segmentos não helicoidais (Figura 9.1), assumindo cada subunidade uma conformação praticamente esférica.

Hemoglobinas anormais resultantes da substituição de um aminoácido externo — embora a maioria das substituições descritas não acarretem qualquer alteração demonstrável clinicamente, algumas delas são extremamente críticas e determinam doenças importantes, como as provocadas pela hemoglobina S e C e, em grau menor, pelas hemoglobinas D e E. Na maioria dos casos, estas condições so-

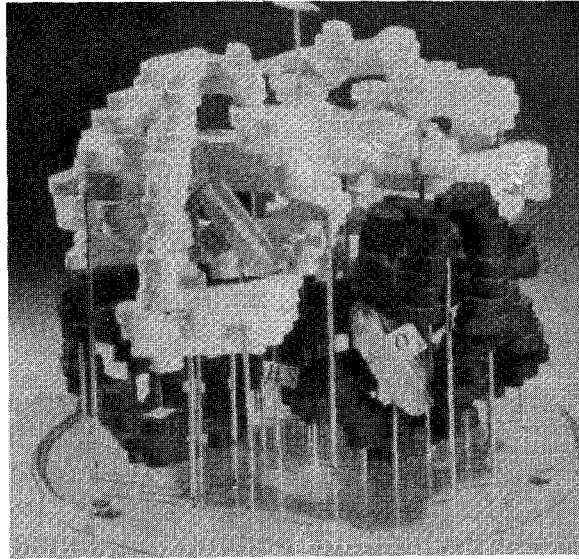


Figura 9.1 — Modelo da hemoglobina do cavalo derivado de estudos de difração com Raios-X por M.F. Perutz. (Seg. Hutchison, *An introduction to the haemoglobinopathies* — Edward Arnold Publishers. London. 1967).

mente apresentam sua exteriorização clínica completa no homozigoto.

A hemoglobina S — o gene da anemia falciforme é extremamente difundido no centro-oeste da África, atingindo cifras de 5 a 20% desta população. É também encontrado em áreas isoladas, como a Ilha de Chipre, a Grécia, o Oriente Médio e em alguns locais da Índia. (Figura 9.2). Sua distribuição é superponível

à do *Plasmodium falciparum*, e já foi sugerido que o gene falcêmico protegeria estes pacientes da malária, a qual teria efetuado uma seleção dizimando os indivíduos normais e poupando os portadores de hemoglobina S, que perderiam apenas os homozigotos, o que representaria apenas um quarto da população. Esta teoria de seleção ambiental, denominada de “polimorfismo balanceado” sofreu séria

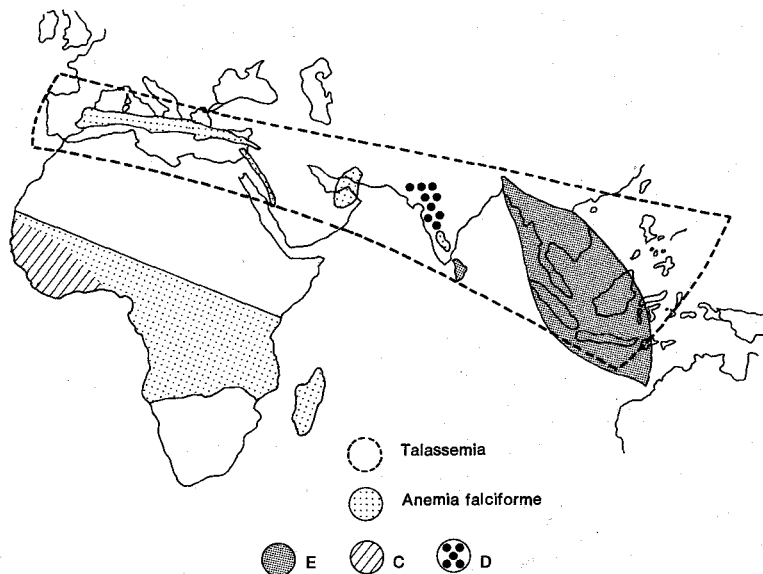


Figura 9.2 — Distribuição geográfica das hemoglobinas S, C, D e E e da talassemia no Velho Mundo. Segundo Lehmann e Huntsman, op. cit.

objeção com os trabalhos de Konotey-Ahulu em Ghana, onde foi demonstrada uma alta incidência de terçã maligna entre os portadores de anemia falciforme, sendo uma das principais e mais graves causas no desencadeamento das chamadas crises falcêmicas. (Adeloye e cols.).

A anemia falciforme é um processo hereditário, determinado por um gene semidominante no conceito mendeliano (Stamatoyannopoulos e Nute). Assim, a presença de um único gene no heterozigoto implica somente a anomalia globu-

lar, sem expressão clínica, enquanto o estado homozigótico determina a doença com sua exteriorização completa. Portanto, o gene da drepanocitemia exterioriza-se sempre como dominante e determina a anomalia globular, mas não tem expressividade suficiente para determinar a anemia no estado heterozigoto. Por outro lado, o gene não é totalmente recessivo, pois se exprime pela dismorfia eritrocitária no heterozigoto. O esquema da Figura 9.3 exprime esta modalidade de transmissão genética.

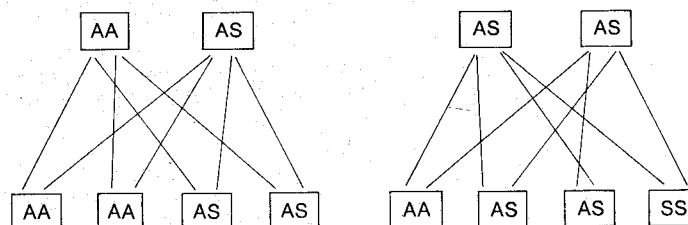


Figura 9.3 — Hipóteses do cruzamento de um indivíduo normal (AA) com um portador (AS) e do cruzamento de dois portadores.

O paciente homozigoto para a Hemoglobina S (Alfa2beta²) apresenta uma anemia hemolítica grave. A anormalidade reside na alteração do 6º aminoácido da cadeia beta, o ácido glutâmico, substituído por uma valina. O ácido glutâmico é um aminoácido polar, ao contrário da valina. Isto confere à molécula a diferença físico-química responsável pelo afoçamento. O mecanismo deste ainda não foi inteiramente esclarecido, porém algumas noções já são bem conhecidas.

A hemoglobina normal cristaliza-se numa solução na concentração de 55%; a porcentagem de hemoglobina existente dentro do eritrócito não está longe desta concentração (35%). Vê-se, pois, que a hemoglobina encontra-se em limites muito críticos de solubilidade no interior da hemácia, e moléculas de hemoglobina normal em estados pré-cristalinos dentro de eritrócitos já foram descritas por Ponder. As graves implicações

de uma deficiência de solubilidade da hemoglobina são portanto óbvias, e à luz desta noção o fenômeno do afoçamento deve ser considerado. É bem conhecida como a relativa insolubilidade da hemoglobina S reduzida predispõe à formação de cristais semelhantes a agulhas. Quando se formam dentro do eritrócito, estes cristais desfiguram o "envelope" eritrocitário, conferindo a bizarra configuração de uma foice. Algumas destas células podem retornar à sua forma normal quando o eritrócito é novamente reoxigenado. Mas um certo número de células ficam definitivamente afoçadas. A sobrevivência destas células deformadas é estimada em dois dias.

Perutz e cols. demonstraram que a hemoglobina A e S têm a mesma solubilidade quando oxigenadas. Ao serem desoxigenadas, a hemoglobina A perde 50% de sua solubilidade e a hemoglobina S perde 100 vezes. Por isto, quando uma solução concentrada de hemoglobina S é

examinada ao microscópio, pode ser vista uma formação de cristais cujo comprimento varia de 1 a 15 micra e que têm uma notável semelhança com a forma das hemácias em foice. Como estes cristais somente crescem em comprimento e não em espessura, foram denominados *tactoides*, que é um termo técnico aplicado aos cristais unidirecionais. Murayama foi o primeiro pesquisador a verificar que a hemoglobina S dispunha-se no interior da hemácia foicada em microtúbulos, uma disposição espacial que parece ser característica da molécula desta hemoglobina, como foi confirmado por estudos de difração ao raios X, por Perutz.

Pauling, segundo Lehmann, comparou o fenômeno do afoiçamento a uma reação antígeno-anticorpo: o assentamento perfeito de superfícies que se com-

plementam (embora, como é óbvio, não pretendesse entrever qualquer mecanismo imunológico no fenômeno: a comparação é simplesmente didática, para demonstrar a analogia da configuração dos dois fenômenos).

É muito possível que a substituição de um ácido glutâmico, carregado, por uma valina não polar, faça com que a valina vá aderir-se a um sítio complementar nas cadeias alfa e beta, de uma molécula vizinha, acessível unicamente após o movimento molecular ocasionado pela desoxigenação da molécula de hemoglobina (ver Fig. 9.4). É desnecessário dizer que as expressões “complemento” e “complementar” são aqui empregadas no sentido etimológico da palavra e não no imunológico, como é óbvio.

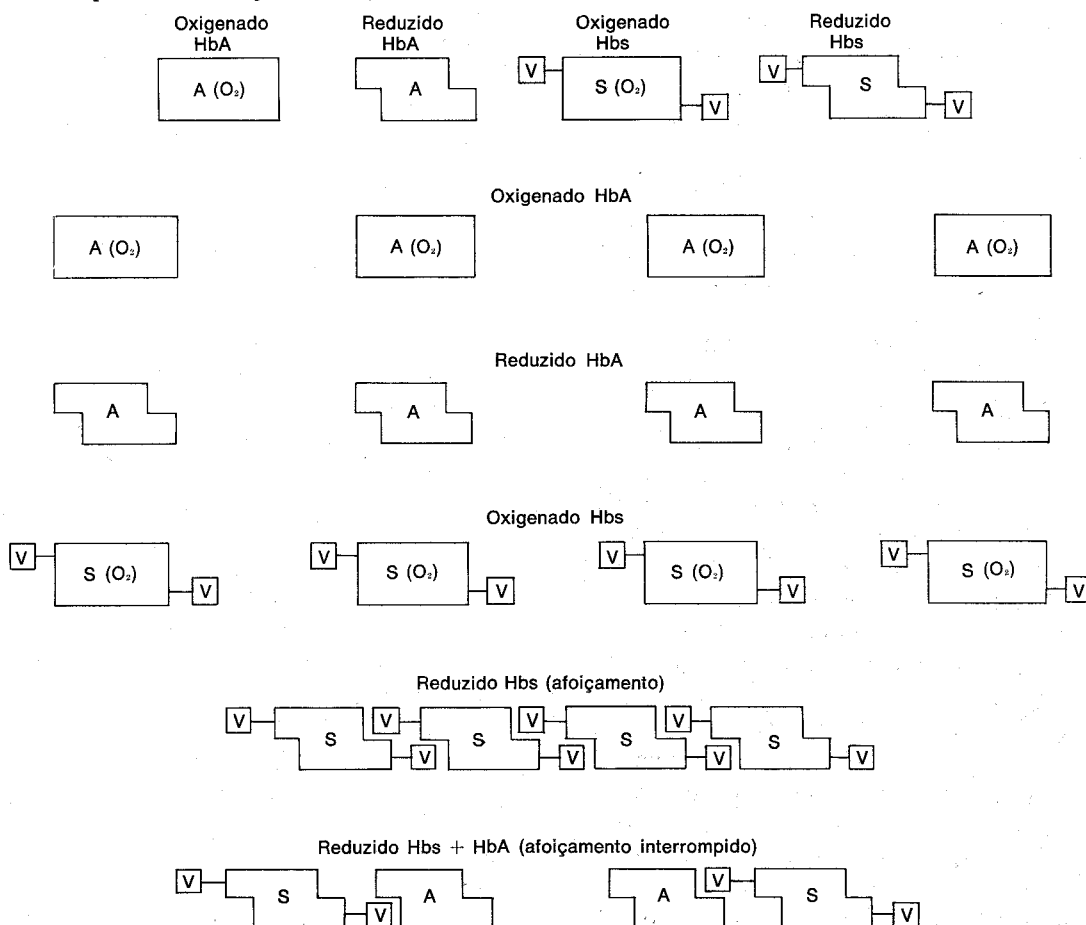


Figura 9.4 — Esquema sugerido por Perutz para explicar o fenômeno do afoiçamento. Para que o afoiçamento ocorra é necessário os sítios “valina” (v) e “complementar”. O primeiro existe tanto na forma reduzida como na oxidada da hemoglobina S. O último é presente tanto na forma reduzida da Hb A como da Hb S. Por isto, somente a molécula da Hb S possui ambos os elementos necessários para que o afoiçamento ocorra. (Segundo Lehmann e Huntsman, op. cit.).

Possivelmente, todas estas características superpondo-se (baixa solubilidade na forma desoxigenada + formação de cristais que se dispõem em microtúbulos + crescimento tactóide) seriam os fatores desta configuração tão especial da hemoglobina S, com suas implicações fisiopatológicas tão graves.

A hemoglobina F (alfa₂gama₂), cuja composição é inteiramente normal nos pacientes portadores de anemia falciforme (pois as cadeias alteradas são as beta e a hemoglobina F é $\alpha^2\gamma^2$) tem a notável particularidade de reduzir a intensidade do afoçamento. Várias experiências in vitro confirmam este fato, assim como a observação clínica de uma condição denominada "*persistência hereditária da hemoglobina fetal*". Quando os pacientes são duplamente afetados pela anemia falciforme e por esta condição, o fenômeno do afoçamento assume um feitio muito mais brando, e o curso clínico da enfermidade é mais benigno. (Weatherall e cols.).

A fisiopatologia da anemia falciforme é marcada por dois fatos fundamentais: 1º — a anemia hemolítica resultante da curta sobrevivência destes eritrócitos; 2º — a impossibilidade das células afoçadas circularem nos pequenos vasos. O tempo necessário para um eritrócito afoçar consome vários segundos. Por isto, as formas clássicas de foice não são tão frequentes no sangue circulante destes indivíduos, pois embora os eritrócitos passem um tempo prolongado nas veias e no baço, este não é suficientemente longo para que as células assumam a conformação em foice irreversível: logo que retornam aos pulmões são novamente reoxigenadas e reverterem, em sua maioria, à morfologia eritrocitária normal. Por isto a estase é um fenômeno essencial para que o afoçamento in vivo dos eritrócitos torne-se irreversível. A estase contribui para causar acidose local, pois o oxigênio é removido da hemoglobina pelos tecidos adjacentes e os catabólitos não são carregados pela circulação. Esta acidose determina um desvio da curva de dissociação da hemoglobina para a direita, o que torna a hemoglobina menos

ávida pelo oxigênio e contribui para facilitar ainda mais a sua desoxigenação. Tudo isto torna a hemoglobina S mais insolúvel e os eritrócitos mais afoçados. O que determinará mais estase e esta, por sua vez, mais acidose. Assim, vê-se que um círculo vicioso é estabelecido, em que a estase, a acidose e o afoçamento são conseqüências uns dos outros (Milner).

Apresentação clínica da hemoglobina S

— os portadores de hemoglobina S são divididos por Lehmann em duas grandes categorias: 1º) os que possuem menos de 50% desta hemoglobina, que são em sua imensa maioria os heterozigotos AS, mas entre os quais devem também ser incluídas algumas associações de hemoglobinas raras com a hemoglobina S; 2º) os que possuem mais de 50% da hemoglobina S: indivíduos com anemia falciforme, com a doença SC e a associação drepanocitose-talassemia. Também neste segundo grupo são encontradas algumas associações de hemoglobinas anormais raras com a hemoglobina S, mas neste caso há prevalência desta. O exemplo é a drepanocitose-hemoglobina O Arábica.

Afora esta divisão, o problema da hemoglobina fetal deve ser levado em conta. Sua presença pode alterar a exteriorização patológica da hemoglobina S de modo temporário, como no caso do recém-nato, ou de modo permanente, como no portador do gene de persistência da hemoglobina fetal. Neste último caso, apesar da preponderância da hemoglobina S, não há doença falcêmica (Weatherall e cols.).

Após estas noções iniciais, serão discutidos os aspectos clínicos das várias síndromes caracterizadas pela presença da hemoglobina S: o traço falcêmico, a anemia falciforme e as condições determinadas pela associação da hemoglobina S com outras alterações da hemoglobina, com exceção da associação com as talassemias, que será discutido após o estudo destas condições.

O traço falcêmico — estes indivíduos apresentam bom estado de saúde e não são anêmicos. Raramente têm tendência à hematúria, conseqüente a microinfartos renais. Estes são causados por uma

combinação de alto consumo de oxigênio e alta concentração extracelular de eletrólitos, decorrentes do processo fisiológico da formação de urina pelo sistema glomérulo-tubular.

O nível de hemoglobina S no portador do traço é em geral muito baixo para determinar crises em condições fisiológicas. Estas ocorrem apenas em três condições excepcionais: vôos em grandes altitudes em aeronaves não pressurizadas, no decurso de extensas pneumonias e, finalmente, durante anestesia geral, quando surge episódio de hipóxia. Este último problema tem grande importância clínica, e estes pacientes devem receber uma oxigenação adequada durante o ato cirúrgico e imediatamente após, no seu transporte para o leito e em seu quarto. Em cirurgias que possam determinar habitualmente hipóxia, como nas ressecções torácicas extensas, deve ser considerada a indicação de exangüíneo-transfusão prévia. Mas deve ser enfatizado que em casos de cirurgias usuais, mesmo extensas, se houver um bom padrão de anestesia nada haverá a temer no paciente portador do traço falcêmico. O que não implica que não se deva fazer sistematicamente a pesquisa do traço em todo candidato à cirurgia em nosso meio, com testes simples como o conhecido comercialmente por "sickledex". Uma vez reconhecido o portador, este deve ser adequadamente oxigenado durante a anestesia com as cautelas referidas.

Afora estes cuidados, devidos a estas possibilidades de transtornos patológicos, o portador do traço deve ser advertido para não doar sangue, por razões óbvias. De resto apresenta vida satisfatória e normal, nada ocorrendo quando viaja em aeronaves pressurizadas. Problema correlato é o do aconselhamento genético. Em nosso meio, com um alto índice de traço falcêmico, é conveniente incluir nos exames pré-nupciais a investigação de portadores. No caso de um casal de portadores desejar contrair matrimônio, as perspectivas devem ser explicadas claramente, para que possam tomar uma decisão racional.

A anemia falciforme — a gravidade da anemia falciforme varia não só de paciente para paciente, mas como de uma parte do mundo para outra. Por exemplo, Lehmann relata que, no oeste da Índia, não é raro que as pacientes engravidem e levem a gestação a termo em tão boas condições que as graves ocorrências, habitualmente vistas na gestante falcêmica, podem ser consideradas como fatos de rara observação naquela região. Por outro lado, na África Central, a doença apresenta uma evolução tão grave que até há bem poucos anos era raro uma criança falcêmica atingir a adolescência. Este fato é tão notável, que um inquérito preliminar sobre a incidência de anemia falciforme concluiu pela sua inexistência no Congo. Posteriormente foi verificado que os pesquisadores tinham trabalhado somente com a população adulta: esta não mais apresentava indivíduos com anemia falciforme, pois todos haviam falecido na infância.

O exame *ectoscópico* do paciente portador de anemia falciforme revela, no adulto e no adolescente, um indivíduo em geral leptosomático, de hábito astênico. Alguns são francamente hipodesenvolvidos, com caracteres sexuais secundários pouco marcados, por vezes compondo um tipo hipopituitário. O segmento cefálico pode apresentar a deformação causada pela turricéfalia, que no negro por vezes assume aspecto de bosselamento parietal simétrico. A face pode ser deformada pelo gnatismo, caracterizado pela proeminência dos maxilares, conseqüente à proliferação de tecido eritropoiético tanto nos espaços paranasais como na mandíbula. Os pacientes apresentam, assim, um tipo de deformação que acentua o aspecto prognata de algumas raças negras, mas em geral não é observado o aumento dos malarres que confere o facies oriental aos talassêmicos. Com freqüência a marcha destes pacientes é claudicante, indicando a existência de problema osteoarticular. Nos membros inferiores são observadas freqüentemente, úlceras de pernas, por vezes bilaterais, quase sempre de localização supra-maleolar interna. (Plancha IX-A-4).

Quando estas não são vistas, cicatrizes negras atestam sua prévia ocorrência.

O paciente, fora das crises, não apresenta qualquer sinal de doença ativa e sente-se, em geral, relativamente confortável, sendo na maioria dos casos capaz de levar uma vida quase normal. Não é incomum que pratiquem exercícios, sendo comum entre os pacientes do ambulatório do autor, no HSE, a prática habitual de futebol. Um destes pacientes, apesar de um enfisema hematogênico, radiologicamente demonstrável, era saxofonista.

A exteriorização clínica da doença na infância, sobretudo na fase pré-escolar, é tão variável que será objeto, no fim deste capítulo, de uma descrição própria.

Com Konotey-Ahulu, podemos didaticamente dividir as manifestações clínicas da anemia falciforme em dois tipos principais: as manifestações crônicas, que compõem o pano de fundo da doença, e as manifestações agudas, as crises falcêmicas, que fazem uma brusca modificação no curso da doença, com aparecimento de novos sintomas e sinais (Diggs).

Manifestações crônicas — a anemia, fora das crises, tem um curso crônico de uma anemia hemolítica grave, cuja compensação pela hiperatividade eritróide da medula óssea faz com que se mantenha em cifras de 25% de hematócrito e de 7 a 8 gr de hemoglobina por 100 ml, cifras habituais no grupo de pacientes que frequenta o HSE. A intensidade da hiper-hemólise determina sempre um grau de icterícia ou sub-icterícia facilmente visível clinicamente. A *repercussão cardiovascular* nestes casos é discreta, traduzindo-se apenas por moderada taquicardia após esforços habituais. A presença de taquicardia ou dispnéia em repouso indica sempre a existência de complicações. O exame físico revela um ictus propulsivo, lateralmente deslocado. A ausculta é dominada por um sopro sistólico em geral intenso, mais audível no bordo esquerdo do esterno, mas que se irradia para todo o precórdio. Estes achados refletem as consequências de um volume de ejeção sistólica aumenta-

do. A ausculta da diástole, por sua vez, reflete o rápido enchimento ventricular que inevitavelmente acompanha o aumento da ejeção sistólica. Por isso, uma terceira bulha é freqüentemente auscultada, e, em muitos casos, também um sopro mesodiastólico é audível. O *aparelho respiratório* (Bromberg), embora sujeito a repetidos infartos em sua microcirculação, não apresenta exteriorização clínica mais importante, exceto nos raros casos em que estes infartos chegaram a determinar o desencadeamento de um "cor pulmonale". (Plancha IX-B1). Embora o autor já tenha visto com freqüência dilatação das cavidades cardíacas direitas, assim como enfisema pulmonar hematogênico, ambos demonstrados radiologicamente, jamais viu um caso de "cor pulmonale", com toda sua sintomatologia, nos pacientes com anemia falciforme.

As *manifestações osteo-articulares* da anemia falciforme são tão freqüentes que Konotey-Ahulu assinala que em Ghana todo paciente que sofre de reumatismo é portador da anemia até prova em contrário. O infarto ósseo determina em geral apenas dor, quando a sua localização é periosteal. Porém, a repetição de microinfartos em zonas de carga crítica, como a cabeça do fêmur, leva à destruição das trabéculas ósseas e perda de resistência mecânica, com fragmentação óssea final. Por isto a necrose asséptica da cabeça do fêmur é muito freqüente nestes pacientes. O achado de necrose bilateral é praticamente diagnóstico de doença falciforme em indivíduo negróide. (Plancha IX.B.5). Crises semelhantes são vistas em outros locais: raramente porém levam à necrose, embora o autor já tenha visto, com Tenenbaum, um caso com necrose de ombro e de joelho. Na criança podem ocorrer síndromes muito agudas de microinfartos ósseos, que por motivos desconhecidos ficam restritos aos pequenos ossos das mãos e dos pés. Esta síndrome é denominada "mão-pé" e no início, caracteriza-se apenas pela clínica de edema doloroso e simétrico das mãos e dos pés. As alterações radiológicas caracterizam-se por pequenas

áreas de osteólises e só vão aparecer uma semana após ou até mais tarde (Plancha IX.A.2).

As *manifestações cutâneas* já foram referidas e são expressas pelas úlceras de perna. São mais comuns em áreas tropicais como a nossa e geralmente aparecem na adolescência.

O *fundo de olho* na anemia falciforme revela tortuosidade e formações saculares nos vasos (Armaly). A lesão é, em geral, pouco diagnosticada porque tem prevalência mais periférica, compondo o aspecto denominado "estrela do mar". Por isso é essencial examinar estes pacientes com uso prévio de midriáticos. Estas lesões podem levar ao prematuro deslocamento da retina, que pode ser prevenido com tratamento com raios laser. Entretanto, as manifestações oculares da anemia falciforme raramente assumem a gravidade verificada na doença SC, como será discutido em tópico próximo.

As *manifestações neurológicas* podem ser extremamente variadas. A mais dramática é a ocorrência de cegueira, que pode ser permanente ou temporária. Esta última pode ser resultante de múltiplos infartos nos lobos occipitais do cérebro, que abrigam o controle da visão. Por vezes os transtornos são tão desconcertantes que o paciente pode ser considerado histérico. Em alguns casos são observadas manifestações convulsivas. Em outros ocorrem crises de insuficiência cerebral, que podem ser intermitentes ou dar lugar a uma isquemia definitiva, com a lesão neurológica correspondente ao local ocluído.

No *sistema genitourinário*: os pacientes com anemia falciforme apresentam hipostenúria, hematúria e infecções urinárias. A hipostenúria provavelmente é motivada por um fluxo mais lento da circulação, ao nível da alça de Henle, provocado pelo afoçamento de alguns eritrócitos (Burcklalew e Someren). O afoçamento das hemácias produziria redução de perfusão das papilas renais, o que determina como que uma papilectomia funcional e compromete a função das alças de Henle pertencentes aos nefrons

juxta-medulares, que constituem apenas 10 a 20% do total de nefrons. Mas estes são responsáveis pela concentração urinária máxima sob condições de hidropenia. Por isto o rim na anemia falciforme não tem capacidade de concentrar urina além de 800 mOsm/L, segundo Keitel, Thompson e Itano. Esta deficiência de concentração é um fator predisponente à desidratação nestes pacientes. Já a hematúria é em geral sem maiores consequências. Muito raramente pode ser maciça e exigir reposição transfusional. O *priapismo* é uma complicação freqüente na anemia falciforme na adolescência. Na maioria dos casos tem uma evolução benigna. Mas em alguns casos exige a drenagem cirúrgica dos corpos cavernosos, o que determina impossibilidade de futuras ereções. O desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários é retardado. A *amenorréia* e *infertilidade* são comuns. Porém, nos casos em que estas pacientes engravidam é necessário redobrar a vigilância, pois os episódios vaso-oclusivos são freqüentes, assim como as complicações urinárias.

O *sistema imunológico* dos pacientes falcêmicos é deficiente. Isto em parte se deve à *asplenia*, mas foi verificado que estes pacientes também apresentam um defeito opsônico relacionado com a ativação de C 3. Por isto certas infecções, incomuns em indivíduos normais, surgem nos pacientes com anemia falciforme, como a osteomielite por salmonela. A ocorrência de meningite também é extremamente freqüente nestes pacientes. Tanto esta como estados sépticos de outra natureza podem desencadear coagulação intravascular disseminada. Além destas alterações do sistema imunológico, as zonas necrosadas pelo infarto isquêmico no pulmão e no rim têm propensão de se infectarem com maior facilidade, o que explica a extraordinária freqüência de infecção nestes órgãos nos pacientes falcêmicos (Andrade).

As *manifestações abdominais e digestivas* podem assumir a forma de crises dolorosas, descritas abaixo. As outras manifestações de caráter não agudo referem-se sobretudo à presença de hepa-

tomegalia, na qual podem ser encontradas fibrose e siderose. Por vezes surge hepatomegalia dolorosa secundária à insuficiência cardíaca, descrita sobretudo nos pacientes com "cor pulmonale". A litíase pode determinar crises de cólicas, cujo diagnóstico diferencial pode ser extremamente difícil com as crises dolorosas próprias da doença, já que o achado de cálculos na vesícula é comum em todos estes pacientes. Da mesma forma, a icterícia obstrutiva litíásica pode ser observada raramente e deve ser diferenciada da crise de seqüestração hepática, o que nem sempre é fácil.

Na anemia falciforme, em Ghana, é descrita com frequência a existência de *adenomegalias*, fato que absolutamente não tem sido observado pelo autor no Brasil.

Crises falcêmicas — estes pacientes podem apresentar quatro tipos principais de crises, complicando suas precárias condições habituais: 1) *crises vasculo-oclusivas*, caracterizadas por infarto e dor; 2) *crises hemolíticas*; 3) *crises de seqüestração*, principalmente esplênicas na infância, mais raramente hepáticas na vida adulta; 4) *crises aplásticas* ou *hipoplásticas*. Poderia ser acrescentada a crise séptica, mas esta raramente se traduz apenas pelos fenômenos sépticos. O mais das vezes, destruindo o já instável equilíbrio biológico do paciente falcêmico, precipita o mecanismo de uma das crises supramencionadas, com elas se confundindo. Junto com a infecção, o meio tropical, tanto o africano quanto o dos países subdesenvolvidos, fornece farto material para desencadeamento das crises: a desidratação, durante os dias de verão, em indivíduos já desnutridos, vivendo em promiscuidade devido à miséria econômico-social, compõe o quadro onde a gastro-enterite vem associar-se com regularidade, precipitando a crise, embora em alguns casos esta possa surgir sem causas aparentes. É interessante salientar que em Ghana, no Korle Bu Teaching Hospital, Konotey-Ahulu relata uma experiência semelhante. Um fato, porém, muito importante é salientado

por este autor: após a desidratação por problemas entéricos infectuosos, a segunda causa mais importante de desencadeamento de crises falcêmicas é a malária, cujo agente é o *Plasmodium falciparum*. Isto representa, segundo Konotey-Ahulu, uma enorme surpresa para os médicos não africanos quando visitam seu Serviço. Esta observação, se confirmada, implica na revisão de numerosos conceitos tidos como verdadeiros, como o do polimorfismo balanceado, por exemplo. O problema da malária em Ghana é tão grave que 50% dos óbitos ocorridos em pacientes com anemia falciforme reconhecem esta causa.

As *crises vasculo-oclusivas* obedecem ao mecanismo já descrito: hipóxia → aumento da viscosidade sanguínea → estase → afoçamento → infarto → hipóxia, formando um círculo vicioso que se realimenta. Estas crises são responsáveis pela tradução clínica mais comum da anemia falciforme: as *crises dolorosas*. Estas ocorrem com frequência variável no decurso da doença e sua exteriorização depende do sítio ou sítios infartados. A exteriorização mais comum envolve o perióstio, os próprios ossos e as articulações, e começa de maneira súbita, com uma dor profunda e insuportável nos ossos, de caráter excruciante, que o paciente por vezes compara a de uma queimadura. Caracteristicamente o doente rola pelo leito em prantos, mesmo quando adulto. Esta crise é tão característica da doença, em suas formas clínicas graves, que entre os habitantes de Ghana é imediatamente reconhecida, recebendo o nome de "chwechwechwe". O exame do paciente é muito difícil dada a agitação, mas quase sempre revela indivíduo subictérico pálido, desidratado, febril, com dor difusa em vários pontos do esqueleto ou em articulações; alguns destes locais são tão sensíveis que o paciente reage à simples palpação. Quando o diagnóstico de anemia falciforme já é conhecido o quadro é imediatamente reconhecido. Quando se trata de uma criança ainda não diagnosticada, não é incomum que o caso seja tomado por febre reumática ou por outra condição reu-

matóide, embora um exame atento revele diferenças clínicas fundamentais.

As crises hemolíticas são aceitas por alguns autores como ocorrências regulares nos falcêmicos. Entretanto, são de comprovação difícil, e usualmente nada mais são do que crises reticulocitárias secundárias a crises aplásticas precedentes. Ao que tudo indica a maioria das crises hemolíticas ocorrem em pacientes que têm deficiências simultâneas de glicose-6-fosfato-desidrogenase. Esta associação é tão elevada que não pode ser explicada apenas pelo acaso. Apresenta dificuldade própria no diagnóstico e quando um paciente portador de anemia falciforme e de deficiência deste enzima é medicado com agentes oxidantes, durante uma crise infecciosa, obviamente apresenta também uma crise hemolítica.

As crises de seqüestração constituem a mais temível complicação da anemia falciforme na infância (Fig. 9.5). Em determinadas condições de desidratação e acidose metabólica, pode-se desencadear um quadro de infarto esplênico progressivo, que termina por seqüestrar

quase toda a massa sanguínea circulante. A criança apresenta um aumento súbito da esplenomegalia, que se torna extremamente dolorosa, e vai-se tornando profundamente pálida, até entrar em choque anêmico, hipovolêmico. Isto pode ser visto até o 4º ano de vida, quando a esplenomegalia ainda persiste. O tratamento destas condições é a reposição transfusional urgente e a correção hidro-eletrolítica. Em pacientes com múltiplas reincidências da crise há indicação para a esplenectomia. O adulto pode apresentar crises de seqüestração hepática, que em geral não levam ao choque anêmico, como na infância. A tradução clínica desta condição é de uma grave icterícia, com hepatomegalia progressiva, atingindo por vezes grandes dimensões. A presença de níveis elevados de bilirrubinemia em um paciente com anemia falciforme constitui um problema diagnóstico diferencial difícil para o clínico. As possibilidades a serem consideradas incluem a própria crise de seqüestração, a obstrução das vias biliares e a hepatite por vírus, não rara nestes pacientes quando politransfundidos.

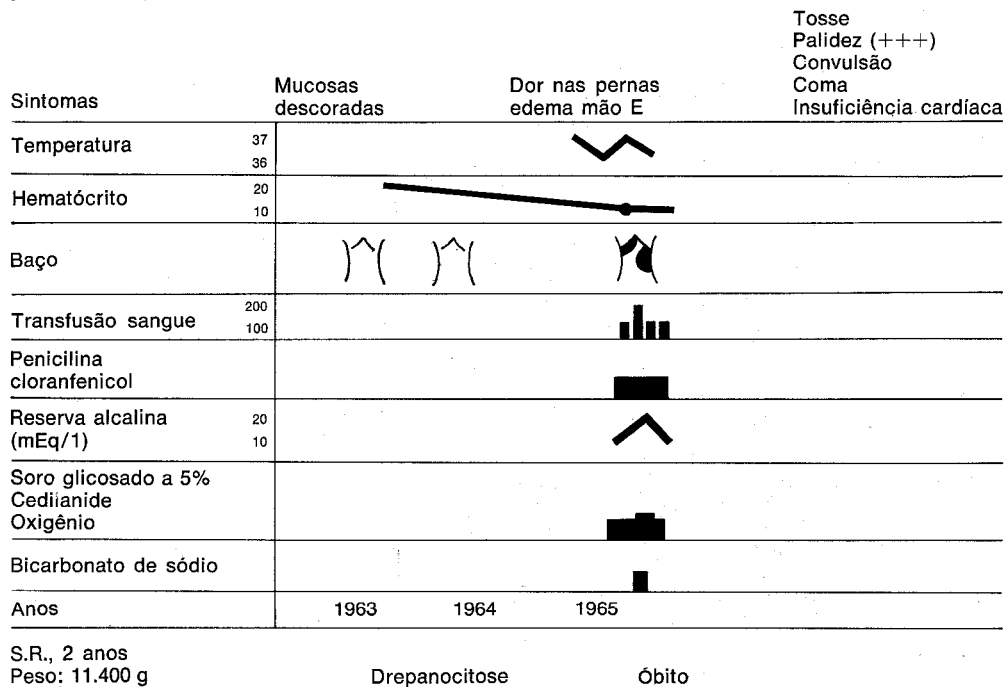


Figura 9.5 — Representação diagramática de crise de seqüestração esplênica em criança de 2 anos, portadora de anemia falciforme, que evoluiu para o óbito. Caso do Serviço de Pediatria do HSE, acompanhado pelo Dr. Saulo Rolim.

As *crises aplásticas ou hipoplásticas* refletem uma falência da hiperatividade hemopoética compensadora da hemólise. Reconhecem em geral uma causa infecciosa intercorrente, seja bacteriana ou viral. Caracterizam-se por uma crise de desglobulização sem sinais de aumento da hemólise e com cifras de reticulócitos extremamente baixa no sangue circulante. Geralmente não são tão severas que exijam reposição transfusional, e ao fim de 4 ou 5 dias os reticulócitos reaparecem e o paciente começa a sair do episódio. O uso rotineiro de transfusão deve ser evitado nestes pacientes. Quando necessária, deve-se proceder a provas cruzadas cuidadosas, pois os negros com frequência não têm alguns antígenos como o Duffy e o Kell, que são prevalentes na população branca (Junqueira e Wishart). Por isto é relativamente fácil ocorrer isoimunização nestes pacientes (Figura 9.6).

As crises aplásticas revelaram um aspecto curioso e importante da eritro-

poiese falciforme: de toda hemoglobina produzida por estes pacientes, 3 a 30% é fetal, com um valor médio de 8% em algumas séries. Esta hemoglobina, porém, é distribuída de modo heterogêneo nas hemácias, e nas crises aplásticas as hemácias que sobrevivem são as possuidoras de uma certa quantidade de hemoglobina fetal. Isto é facilmente demonstrável com método de coloração, que revela a presença da hemoglobina fetal. Esta distribuição desigual explica porque a hemoglobina fetal, mesmo quando existente em cifras mais elevadas, não tem um efeito protetor no paciente com anemia falciforme. Nisto diferem dos indivíduos que, juntamente com a anemia falciforme, possuem o gene de persistência da hemoglobina fetal: nestes casos a distribuição da hemoglobina se faz de modo homogêneo, conferindo efeito protetor a todas as hemácias.

Finalmente, deve-se referir aos aspectos especiais da *anemia falciforme na infância* (Powars). Praticamente todos os eventos já foram descritos nos pará-

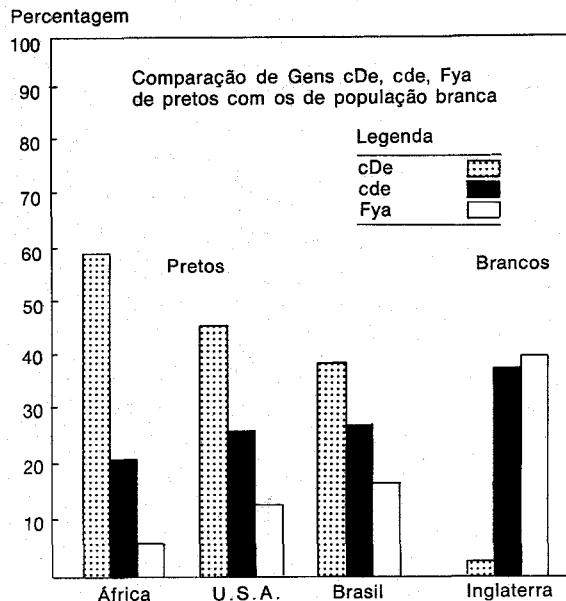


Figura 9.6 — Comparação dos genes cDe, cDe, cde, Fya de pretos com a população branca na África, nos Estados Unidos, no Rio de Janeiro e na Inglaterra (seg. Junqueira e Wishart, op. cit.).

grafos anteriores, porém é conveniente sistematizá-los. No lactente, dominam os fenômenos vâsculo-oclusivos e as crises oferecem com frequência uma clínica reumatóide levando inclusive à ocorrência da “síndrome mão-pé”. Geralmente, após os dois e até os quatro ou cinco anos, o baço torna-se o “campo de batalha” (Lehmann) da afecção. O quadro é então dominado pelas crises de infarto esplênico, até a total destruição do órgão. Após esta “auto-esplenectomia”, as crises retornam ao esqueleto, seja na forma vâsculo-oclusiva difusa, seja na forma de infartos ósseos, cuja exteriorização prevalente se localiza na cabeça do fêmur, talvez por ser local de maior carga. Entretanto, o maior problema no manuseio pediátrico da anemia falciforme são as infecções. Destas, algumas são particularmente temíveis. As diarréias infecciosas levam à desidratação, que favorece a estase e todo seu cortejo falcêmico. As pneumonias, muito frequentes nestes pacientes, podem determinar hipóxia e desencadear o afoiçamento. As osteomielites por salmonela podem, em seu início, oferecer dificuldades diagnósticas quase intransponíveis como o simples infarto esquelético. E finalmente as meningites ocorrem, conforme algumas estatísticas, com uma incidência 600 vezes maior nestes pacientes do que na população pediátrica de um modo geral.

Aspectos hematológicos e diagnóstico — o sangue periférico do paciente portador de anemia falciforme exibe um número variável, porém característico, de hemácias em foice (Plancha IX.A.5). Já os portadores do traço exibem uma morfologia eritrocitária inteiramente normal. Ambos revelam hemácias afoiçadas quando o sangue fresco é colocado entre lâmina e lamínula seladas com vaselina, devido à hipóxia que se instala ao fim de algumas horas (Plancha IX.A.3). O teste pode ser feito de modo mais rápido, utilizando bisulfito de sódio, proposto pela primeira vez por Ernani Martins, ou com ditonito de sódio. Embora o portador da anemia apresente um afoiçamento mais rápido e intenso que o portador

do traço, nenhuma conclusão sobre a hetero ou homozigotia do paciente deve ser aventada apenas com estes testes preliminares. Este diagnóstico deve repousar no estudo eletroforético da hemoglobina. O melhor suporte para a eletroforese ainda é o papel, quando se visa demonstrar presença de hemoglobina S (Dacie e Lewis) (Plancha IX.A.6). A corrida pode ser efetuada em pH 8.9 utilizando o tampão de tris ou de barbitol. O acetato de celulose é melhor apenas para separar a hemoglobina A₂ e não deve ser usado de rotina para a identificação da Hemoglobina S, pelo menos como método isolado. A eletroforese em bloco de amido não é indispensável para o estudo da hemoglobina S com finalidade apenas diagnóstica. Mas, o que é mesmo fundamental para complementar e corroborar o diagnóstico de um paciente suspeito de anemia falciforme é o estudo da hemoglobina de seus pais e familiares. Se os pais são heterozigotos, portadores de hemoglobinas AS, o diagnóstico fica definitivamente comprovado. Na ausência dos pais, o estudo dos irmãos pode fornecer o subsídio genético necessário. Porém, se apenas um dos pais é portador de traço AS deve-se suspeitar de associação de hemoglobinas, especialmente a talassemia drepanocitose, necessitando investigações complementares. Os métodos cromatográficos e de eletroforese de frações peptídicas da hemoglobina são exclusivamente investigacionais e exigem larga experiência para sua interpretação correta (Efremov e Huisman).

É indispensável efetuar nos pacientes portadores de anemia falciforme a dosagem da hemoglobina F. Estando esta elevada, é imprescindível estabelecer o diagnóstico diferencial com a drepanotalassemia ou com a associação anemia falciforme-persistência do gene fetal. Neste último, caso a coloração dos esfregaços por métodos próprios demonstrará uma distribuição desigual da hemoglobina fetal nos pacientes com anemia falciforme. Quando há associação da persistência do gene fetal esta distribuição é mais homogênea. (Técnica de Betke e Kleihauer)

Cuidados gerais e tratamento — os cuidados do paciente portador de anemia falciforme podem ser divididos em duas fases distintas: o tratamento do paciente em suas condições habituais, não complicadas, e o tratamento destas complicações.

O cuidado do paciente falciforme é basicamente preventivo e depende muito de sua qualificação sócio-econômica. O paciente deve ser mantido em condições de boa nutrição; as infecções devem ser prevenidas ou abortadas. No primeiro caso, com medidas higiênicas e um plano correto de imunização. No segundo, com o tratamento precoce e vigoroso de qualquer ocorrência infecciosa, que nestes pacientes inferiorizados deve ser considerada sempre como potencialmente grave. Os pacientes devem ser advertidos para ingerirem uma quantidade maior de líquidos, especialmente no verão, e adicionarem bicarbonato de sódio à dieta ao menor sinal de crise dolorosa, mesmo antes de procurar cuidados médicos. Revisões oftalmológicas devem ser efetuadas, periodicamente, para prevenir lesões irreversíveis da retina, que podem ser corrigidas se diagnosticadas precocemente. O problema ortopédico deve ser avaliado em conjunto com o especialista interessado na problemática destes pacientes, havendo em alguns casos indicação para a instalação de uma prótese na cabeça do fêmur. A administração de folato deve ser efetuada tentativamente em todos os pacientes: se houver melhoria das cifras de hemoglobina, o mesmo deverá ser mantido em doses supletivas. Em nosso meio deve-se dar muita atenção à coexistência de carência de ferro, pois a ancilostomose é prevalente no mesmo grupo social. Todo paciente com anemia drepanocítica com cifra de hematócrito inferior a 25% é suspeito de ter uma causa associada. Havendo demonstração de ancilostomídeos nas fezes, é conveniente efetuar um teste terapêutico com pequenas doses de ferro oral: se houver melhoria, prosseguir até algumas semanas após a estabilização, pois é necessário que o paciente disponha de um mínimo do metal, sobretudo na infância.

O tratamento das crises (Freedman)

pode também ser dividido em medidas gerais e "específicas". Entre as medidas gerais, pode-se citar as seguintes: 1) manter o paciente numa temperatura adequada, evitando sudorese ou exposição a frio excessivo; 2) identificar a existência de infecção subjacente e tratá-la vigorosamente; 3) manter um nível adequado de hidratação, se necessário com dextrose intravenosa a 5%; lembrar que o volume urinário nestes pacientes hipostenúricos não é um bom índice de hidratação e procurar guiar-se por outros sinais; 4) sedar o paciente e administrar analgésicos, em doses adequadas, para corrigir o sofrimento destes doentes, que por vezes é muito intenso. Entretanto dois cuidados devem ser observados: primeiro, a associação da anemia falciforme com a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase é muito comum e o seu diagnóstico nem sempre é fácil. Por isto é essencial evitar qualquer medicamento que possa desencadear hemólise em pacientes com esta deficiência enzimática. Segundo, evitar entorpecentes: estes pacientes com doença crônica facilmente tornam-se dependentes e passam a imitar crises com a finalidade de receberem a droga.

Os tratamentos "específicos" das crises são efetuados com drogas que modificariam as características físico-químicas da hemoglobina anormal. A primeira a ser utilizada, a uréia, fragmenta "in vitro" as ligações que permitem à molécula da hemoglobina assumir a disposição alongada característica. Infelizmente, entretanto, estas concentrações são muito altas para serem reproduzidas "in vivo". A administração de doses elevadas de uréia, mas assim mesmo em cifras muito abaixo das necessárias para atingir às concentrações observadas "in vitro", determina uma enorme diurese osmótica e torna o manuseio destes casos pelo menos difícil, senão perigoso. Como os resultados práticos são muito irregulares, a tendência geral é para o seu abandono. Já a utilização do cianato baseia-se em outro princípio (Cerami). Como já foi ampla-

mente discutido, o fenômeno do afoiçamento ocorre na hemoglobina desoxigenada, que é 100 vezes menos solúvel que quando oxigenada. A presença do cianato faz com que a hemoglobina torne-se mais ávida pelo oxigênio, desviando a curva de dissociação para a esquerda. Esta hemoglobina assim tratada não libera bem seu oxigênio para os tecidos e reserva uma parte apreciável para si, evitando assim níveis críticos de desoxigenação. Mas todos estes argumentos esbarram em dois problemas ainda intransponíveis: o cianato é tóxico nas doses necessárias e, se administrado nestas doses, a hemoglobina fica realmente oxigenada, mas não exerce seu papel de pigmento transportador de oxigênio, retendo o mesmo para si. Como se vê, estes tratamentos ainda se encontram em fase experimental, mas estas drogas já podem ser consideradas apenas como ensaios iniciais, sendo necessário encontrar outros agentes que interfiram com o afoiçamento sem criar problemas associados tão relevantes.

Finalmente, deve-se dar uma palavra sobre o problema da transfusão na anemia falciforme. O primeiro inconveniente de seu uso indiscriminado é o da hemossiderose transfusional, que não deve ser subestimado. O segundo refere-se à frequência já assinalada da iso-imunização, pela utilização de sangue de doadores brancos ou mestiços, cuja composição genética difere da população negra, sobretudo na incidência Duffy e Kell, como já foi referido. E, finalmente, um aspecto muito importante: a anemia protege estes pacientes da hiperviscosidade dependente da hemoglobina anormal. Se o hematócrito destes pacientes for corrigido a cifras quase normais, com reposição transfusional, ocorre grave risco de desencadeamento de síndrome oclusiva, pois, persistindo a dificuldade na microcirculação própria da hemoglobina S, o aumento do hematócrito representa uma causa associada de elevação da viscosidade sanguínea, que tinha sido parcialmente compensada pela anemia. Por isto, quando é necessário corrigir o hematócrito destes doentes para um procedimento cirúrgico mais extenso, é essencial efe-

tuar exangüino-transfusão para eliminar o maior número possível de eritrócitos com hemoglobina S, prevenindo assim a crise vásculo-oclusiva.

Combinação da hemoglobina S com outras variedades de hemoglobina: a associação da hemoglobina S com as talassemias será discutida após o estudo destas síndromes. A mais comum combinação da hemoglobina S é com a hemoglobina C. Nesta condição os níveis de hemoglobina são em geral bem mais altos que na anemia falciforme, geralmente acima de 9 gr/100 ml. Esta cifra mais elevada de hemoglobina condiciona uma maior viscosidade do sangue, ao contrário da anemia falciforme, onde a presença de uma anemia mais acentuada contribui para reduzir esta viscosidade. Tal não acontece na doença S-C, onde as cifras hematimétricas são quase normais. A resultante desta associação de hemoglobina de alta viscosidade e cifra eritrocitária elevada é um grau de viscosidade sanguínea mais elevado do que na própria anemia falciforme. Por isto esta doença caracteriza-se por um alto índice de fenômenos trombóticos, dos quais os mais frequentes são de localização ocular, levando com frequência estes pacientes à amaurose. Confirmando a importância do nível elevado do hematócrito no desencadeamento da oclusão vascular, foi observado que são justamente os pacientes com níveis mais elevados os mais afetados pelas trombozes nos vasos da retina. Estes infartos também podem ocorrer em outros sítios e são por vezes responsáveis pela morte súbita destes pacientes, devida a infartos pulmonares ou do miocárdio extensos. Estes acidentes podem atingir até 10% das mulheres com doença S-C no pós-parto imediato. Outra localização preferencial de microinfartos é o esqueleto, levando com frequência à necrose bilateral da cabeça do fêmur.

Afora estas possibilidades reais, mas felizmente não muito frequentes, de intercorrências graves (com exceção do pos-parto), o portador de anemia SC vive uma vida relativamente confortável e não necessita de tratamento. Para o con-

trole de suas crises vâsculo-oclusivas tem sido tentada a heparina, com um grau variável de sucesso. A grande diferença clínica destes pacientes com os de anemia falciforme é a presença do baço. Estes por vezes pode assumir um grande volume e por isto agravar a anemia com uma excessiva macrofagia. Nestes casos pode estar indicada a esplenectomia. O autor teve oportunidade de cuidar de um paciente com este problema: era portador de um baço volumoso, e sua cifra de hemoglobina não ultrapassava 5 ou 6 gramas por 100 ml, apesar da tentativa de correção de causas associadas, como a carência de folatos. Foi decidida a esplenectomia, que foi efetuada com sucesso após a exangüino-transfusão. As cifras pós-operatórias de hemoglobina ascenderam para 10-11 gr e o paciente passou a ter uma vida inteiramente normal.

Hemoglobinas C, D e E — os heterozigotos destas condições com a hemoglobina A são inteiramente normais, tanto clínica como hematologicamente. Os portadores homozigóticos de hemoglobina C, que se caracteriza em nível molecular pela substituição do ácido glutâmico por uma lisina, na 6ª posição das cadeias beta, apresentam uma sintomatologia clínica ligeira. A maior parte dos casos foi descoberta fortuitamente durante um exame médico que revelou uma pequena esplenomegalia, por exemplo. Geralmente não precisam de qualquer tratamento médico. Os portadores homozigotos da hemoglobina D e E são extremamente raros para o fato ter importância clínica. A exteriorização também é de uma anemia hemolítica larvada, por vezes com pequena esplenomegalia.

Hemoglobinas anormais resultantes da substituição de um aminoácido interno

Este tipo de substituição determina um transtorno da função ou da estabilidade da hemoglobina. É de ocorrência muito rara, embora as variedades sejam muito numerosas. Estas variantes podem ser divididas em três grupos principais: as *hemoglobinas M*, as *hemoglobinas ins-*

táveis e as *hemoglobinas com afinidade alterada para o oxigênio*.

As hemoglobinas M — estas hemoglobinas caracterizam-se clinicamente pela presença de uma hiper-hemólise crônica, na qual são vistos corpúsculos de Heinz. Deve-se à instabilidade da "bolsa" da hemoglobina por substituição de um aminoácido na composição da mesma. Como se sabe, o heme fica localizado dentro de uma bolsa formada pela disposição espacial dos aminoácidos da globina e ligado a uma histidina, denominada proximal, e atraído por outra histidina (distal). Esta não é ligada diretamente ao ferro, o que permite a passagem do oxigênio durante a oxigenação do heme (Figura 9.7). Modificações dos aminoácidos componentes desta bolsa, como por exemplo de uma tirosina pela histidina proximal ou distal, levam a um defeito na proteção do ferro e este passa a estado férrico, formando-se metemoglobina. Isto determina encurtamento da sobrevida eritrocitária, que se traduz por uma poliglobulia ou uma hiper-hemólise subclínica. O paciente exibe uma cor especial, conferida pela meta-hemoglobinemia, que assume por vezes um tom de chocolate.

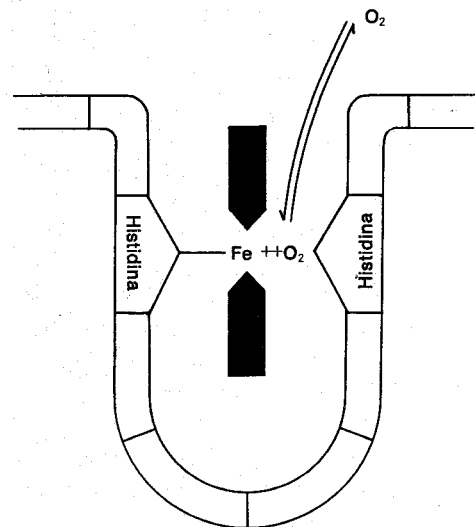


Figura 9.7 — Diagrama representando o grupo heme inserido numa bolsa de aminoácidos não polares; somente as histidinas podem-se tornar polares. A oxigenação e a de-oxigenação somente podem ocorrer num local: entre a histidina não ligada ao heme e o ferro. (Seg. Lehman e Huntsman op. cit. — primeira edição).

Estes casos devem ser diferenciados da metemoglobinemia tóxica ou por defeito do sistema glicolítico eritrocitário. Estas últimas são as causas mais frequentes de metemoglobinemia crônica, embora esta condição seja muito rara.

Hemoglobinas instáveis — são hemoglobinas muito raras, cuja tradução clínica é uma anemia hemolítica não esferocítica de tipo congênito, na qual são encontrados corpúsculos de Heinz.

O grupo é representado por um grande número de hemoglobinas cujo caráter comum é a fragilidade com que o heme é ligado à globina, por substituição por um aminoácido cuja função seja crítica nesta ligação. Estas alterações resultam numa perda do heme pela globina, cuja cadeia desdobra-se e precipita-se dentro do eritrócito para formar os corpúsculos de Heinz. Existem descritas mais de 30 variedades desta condição.

Hemoglobinas com afinidade alterada pelo oxigênio — (Figura 9.8) como já foi discutido, o contato entre as cadeias alfa e beta do tetrâmero alfa₂beta₂ constitui a região funcional da molécula responsável pela movimentação, que ocorre

quando esta passa do estado oxigenado para o desoxigenado e vice-versa. As modificações atômicas que aí ocorrem ainda não são conhecidas com certeza, mas sua composição de aminoácidos é invariável nas hemoglobinas dos mamíferos. Isto demonstra como são importantes o tamanho e a carga destes aminoácidos para que o movimento molecular seja assegurado. Nas hemoglobinas em que um destes aminoácidos é substituído ocorrem profundas alterações na afinidade da molécula pelo oxigênio. Destas as mais conhecidas são oito variantes, sete das quais resultam numa afinidade mais alta pelo oxigênio, e uma que resulta numa afinidade diminuída. As sete primeiras traduzem-se clinicamente por policitemia, devido à hipoxia dos tecidos, com o resultante acionamento do controle de realimentação negativa da eritropoiese (ver Capítulo II). A última variedade (Hb Kansas) resulta em anemia com cianose, o que constitui uma associação clínica muito rara.

Existem outros casos em que a alteração destes contatos interfere não só com a afinidade do oxigênio pela molécula, como determina também a forma-

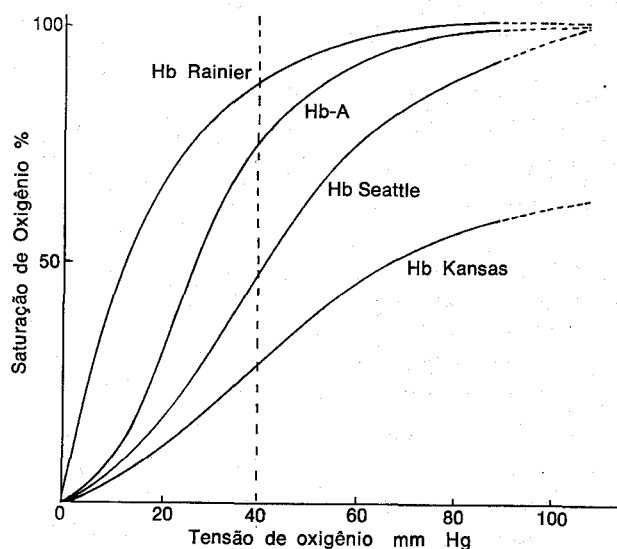


Figura 9.8 — Curvas de dissociação do oxigênio de algumas hemoglobinas anormais (sangue total, pH 7.4, 37°C). Pode-se ver que no caso da hemoglobina Rainier a quantidade de oxigênio por grama de hemoglobina que é liberada quando o sangue passa dos pulmões aos tecidos é diminuída, enquanto para a hemoglobina Seattle é aumentada. Já no caso da hemoglobina Kansas, embora haja alguma dessaturação arterial o oxigênio que é liberado aos tecidos é ainda maior que o normal (seg. Stamatoyannopoulos, G. et al.: Ann. Review of Med. 22: 221, 1971).

ção de corpúsculos de Heinz, com presença de anemia hemolítica. O exemplo é a hemoglobina Colonia (Köln).

As hemoglobinopatias quantitativas — As talassemias

Talassemia foi uma palavra proposta para designar uma anemia que se acreditava predominante no Mediterrâneo. Deriva do grego talassos, que significa oceano, ou em seu sentido clássico, o Mediterrâneo.

Embora não haja uma definição inteiramente satisfatória para a condição, a mesma pode ser conceituada como um transtorno da hemoglobina derivado de uma síntese defeituosa de um dos pares, alfa ou beta, das cadeias globínicas, da hemoglobina A. A pequena quantidade da cadeia deficiente, quando formada, é normal estruturalmente, mas é de tal modo deficiente quantitativamente que a hemoglobinizacão do eritrócito fica inteiramente prejudicada, determinando um aspecto hipocrômico quando observado nos esfregaços. Por outro lado, as cadeias globínicas que são formadas normalmente, não encontrando a cadeia adequada para compor o dímero normal e formarem aos pares o tetrâmero da hemoglobina completa, precipitam-se dentro do eritrócito, criando corpúsculos de inclusão que vão determinar a captura destes eritrócitos pelo sistema retículo-endotelial, com a morte precoce do eritrócito. Vê-se, pois, que este grave defeito genético leva à uma insuficiente formação de eritrócitos de composição estrutural deficiente.

As talassemias compreendem hoje uma família de doenças, de exteriorização clínica heterogênea, que cada dia mais se amplia. O conhecimento de suas variedades raras tem permitido desvendar os segredos do controle genético da síntese da hemoglobina e, através desta, de todas as proteínas.

Controle genético da síntese da hemoglobina — durante sua vida humana embrionária, fetal e adulta, o organismo sintetiza cinco polipeptídeos destinados ao transporte e proteção do heme, as

globinas, classificadas em epsilon, gama, alfa, beta e delta. Os estudos preliminares sobre a segregação genética de variantes estruturais destas cadeias indicavam que cada uma delas estaria sob o controle de um par de genes, os quais teriam sido herdados de um modo mendeliano simples. Os estudos mais recentes, entretanto indicam que pelo menos as cadeias alfa e gama são controladas por dois pares de genes não alélicos. Acredita-se atualmente que os locus estruturais das cadeias beta, gama, delta, encontrem-se em regiões adjacentes no mesmo cromossoma, enquanto o locus da cadeia alfa é provavelmente localizado em outra região. Os cromossomas que transportam estes genes não foram identificados (Lehmann e Canell).

No transcorrer da vida estes genes comandam ou interrompem a síntese das diferentes cadeias. O mecanismo pelo qual este comando é acionado ou desligado é desconhecido. Possivelmente os esteróides naturais sintetizados durante o desenvolvimento fetal participam deste mecanismo. As cadeias epsilon desaparecem em torno de 8 a 10 semanas de vida fetal, quando a síntese de cadeias gama e beta é iniciada. A produção da cadeia gama atinge seu "pico" na 11ª semana, com posterior declínio progressivo e ascensão correlata da síntese da cadeia beta. No feto a termo 80% das cadeias sintetizadas pertencem ao tipo gama, e 20% ao tipo beta. Após o nascimento a síntese de cadeia gama é "desligada" e há um rápido acréscimo de síntese de cadeias beta. Pouco antes do nascimento surge a síntese das cadeias delta que, ligando-se a cadeias alfa, passa a representar os 2% de hemoglobina A₂ encontrados no adulto (White), (Figura 3.6 Cap. III).

Controle citoplasmático da síntese de hemoglobina — os mecanismos reguladores da síntese da hemoglobina nos precursores dos eritrócitos têm sido muito estudados, utilizando principalmente os reticulócitos pela sua propriedade de serem células anucleares que persistem com a capacidade de sintetizarem proteínas. Estes estudos indicam que a chave

reguladora do sistema parece ser localizada no grupamento heme. A síntese da hemoglobina depende de três fatores: 1) a síntese do heme, que se processa na mitocôndria sob o controle da sintetase do ácido delta-amino-levulínico; 2) a síntese das cadeias de globina, que é realizada nos ribossomos citoplasmáticos sob o controle do ARN mensageiro e do ARN de transferência; 3) a incorporação controlada de ferro na célula. O ferro é transportado através do citoplasma à mitocôndria e inserido na protoporfirina IX sob o controle de um enzima, o heme-sintetase.

Ao que tudo indica o regulador deste sistema é o grupamento heme. O heme controla sua própria síntese por repressão da ALA-sintetase e, possivelmente, também controla o ritmo de síntese das cadeias de globina através de vários mecanismos. Trabalhos recentes indicam também que o heme controla a quantidade de ferro a ser incorporada pela célula, interferindo com a síntese da apoferritina.

Entretanto, pouco é conhecido sobre o mecanismo seletivo que aciona ou reprime a síntese das diferentes cadeias globínicas. O que parece evidente é que tal mecanismo deva produzir, em condições normais, um número de cadeias alfa igual à soma do número das restantes cadeias. Ou seja, o total de alfa = beta + gama + delta. Porém, quando uma destas cadeias tem sua síntese prejudicada, não existe um mecanismo que altere a síntese de outra para compensar o excesso disponível das outras cadeias.

Serão discutidos, em seguida, os transtornos ocasionados pela deficiência de síntese das cadeias beta e das cadeias alfa, denominadas respectivamente beta e alfa-talassemias.

As beta-talassemias

Nas beta-talassemias há um decréscimo, ou ausência, de produção de cadeias beta normais. Ao contrário da anemia falciforme, por exemplo, não há qualquer modificação conhecida na sequência dos aminoácidos da cadeia deprimida.

Ao que tudo indica, uma série de defeitos genéticos são responsáveis por níveis diferentes de síntese de cadeias beta encontrados em pacientes portadores de síndromes talassêmicas beta. Todos os genes responsáveis pela beta-talassemia são alélicos ou intimamente ligados aos genes estruturais das cadeias beta. O estado de heterozigotia beta-talassêmica indica que apenas um locus da cadeia foi afetado, enquanto a homozigotia indica o comprometimento de ambos os locos relacionados com a produção das cadeias beta.

A deficiência de síntese de cadeias beta em células talassêmicas foi demonstrada de modo muito elegante utilizando reticulócitos e aminoácidos radioativos, medindo a quantidade de cadeias alfa e beta sintetizadas, em experiências efetuadas por Bank e Weatherall. Nos reticulócitos não talassêmicos há produção de quantidades equivalentes de cadeias alfa e beta. Já os reticulócitos procedentes de um portador de talassemia major sintetizam uma quantidade muito menor de cadeias beta. Esta técnica permitiu classificar os talassêmicos em três grupos principais: 1) os que sintetizam 20 a 25% do normal; 2) os que sintetizam 5 a 20% do normal; 3) os que não sintetizam cadeias beta. Estas cifras são mais ou menos constantes para as mesmas famílias. As diferenças interfamiliares indicam a existência de vários defeitos genéticos.

A razão básica desta produção assimétrica de cadeias alfa e beta reside numa alteração do ARN mensageiro das cadeias beta. Experiências recentes demonstraram que este ARN mensageiro não dirige a produção de uma quantidade normal de cadeias beta (Benz e Forget, 1971). Entretanto, não se sabe se este defeito do ARN mensageiro deve-se a uma deficiência quantitativa deste ou a um seu defeito estrutural. Estudos em andamento, utilizando várias técnicas, inclusive a transcriptase reversa, de origem viral (que inverte o processo normal, processando a síntese do ADN a partir do ARN), poderão vir a esclarecer estes aspectos.

Consequências da síntese deficiente de cadeias beta — a falta de um número adequado de cadeias beta nos pacientes portadores de talassemia-beta resulta: 1) um decréscimo de hemoglobina A, com uma deficiência desta por glóbulo; 2) uma tentativa (tímida) de compensar esta deficiência de cadeias beta com o aumento de produção de cadeias gama, com conseqüente aumento da hemoglobina fetal; 3) um grande excesso relativo de cadeias alfa no interior dos glóbulos.

A compensação da deficiência pela síntese de cadeias gama é variável, mas sempre muito deficiente nas talassemias beta. Ignoram-se as razões desta falha da entrada em funcionamento de um mecanismo compensatório eficiente. O conhecimento das motivações desta incapacidade talvez abra o caminho para o futuro tratamento da síndrome, através da desrepressão do gene que comanda a síntese das cadeias gama, com a formação de uma quantidade apreciável de hemoglobina fetal que compense, pelo menos parcialmente, a anemia destes pacientes. A natureza fornece um modelo deste gênero na síndrome conhecida como "persistência do gene da hemoglobina fetal" (Conley e cols.). Os pacientes talassêmicos que por felicidade possuam também

este gene não são anêmicos, pois a elevação da hemoglobina fetal (alfa2gama2) compensa a deficiência de hemoglobina A (alfa2beta2) e A₂ (alfa2delta2). Exemplo oposto é visto nos portadores homozigotos de uma forma infreqüente de talassemia, na qual tanto os locus responsáveis pela síntese das cadeias beta quanto das cadeias delta são inoperantes, o que resulta na incapacidade de formar tanto a hemoglobina A como a hemoglobina A₂. Como não há um aumento compensatório da formação de cadeias gama para que as mesmas se liguem com as cadeias alfa normalmente sintetizadas, formando a hemoglobina fetal em quantidade apreciável, o paciente torna-se gravemente anêmico, pois somente dispõe das pequenas quantidades de hemoglobina fetal, como ocorre normalmente após o nascimento. As diferenças genéticas desconhecidas entre estas duas condições podem conter a resposta para esta incapacidade dos pacientes beta-talassêmicos de aumentarem sua produção de hemoglobina fetal e compensarem, mesmo de modo parcial, sua anemia. Uma tentativa de classificação das diferentes síndromes beta-talassêmicas, emprestada de Bank e Marks, pode ser vista na Tabela IX.1.

Além da anemia, resultante desta

Tabela (IX.1) Classificação das talassemias beta

Tipo	Tipo da hemoglobina	Achados clínicos
Talassemia menor (heterozigoto)	Principalmente HbA Geralmente ↑ HbA ₂ Raramente ↑ HbF	Citomorfologia normal Ausência de anemia ± esplenomegalia
Talassemia maior (homozigoto) só β (comum)	Principalmente HbF HbA — variável HbA ₂ normal ou ↑	Citomorfologia anormal Anemia insensa Transfusões necessárias Modificações ósseas Hepato-esplenomegalia
Talassemia maior δβ (rara) (homozigoto)	Toda HbF Ausência de HbA ou A ₂	Citomorfologia anormal Anemia grave Hepato-esplenomegalia
Talassemia intermedia (heterozigotia severa?) (homozigotia branda?)	Principalmente HbF HbA — variável HbA ₂ normal ou ↑	Citomorfologia anormal Anemia moderada Desnecessário transfusões Alterações ósseas Hepatoesplenomegalia ±

Observação — citomorfologia anormal: eritrócitos com citomorfologia alterada. (Seg. Banks e Marks, Op.cit.)

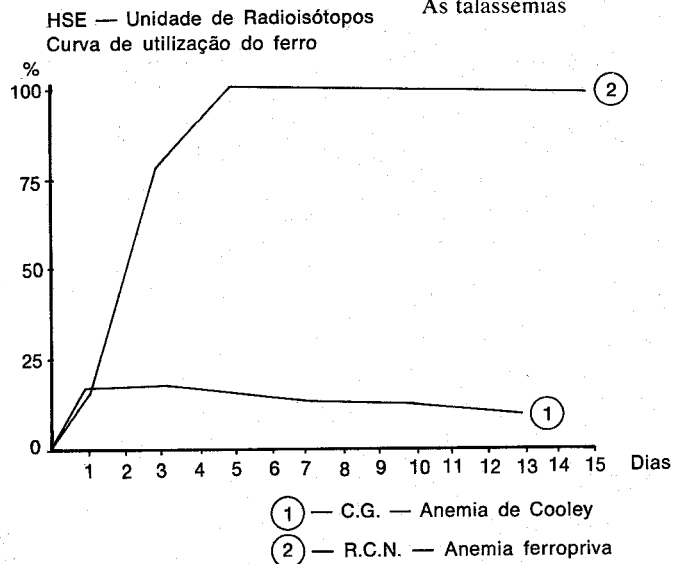


Figura 9.9 — Curva de utilização de ^{59}Fe em caso de anemia ferropriva (curva superior) e de talassemia beta homozigótica (anemia de Cooley). Comparar o baixíssimo valor da curva inferior, que atinge a apenas cerca de 10% de utilização do ferro, com a utilização de praticamente 100% ao fim de 4 a 5 dias na anemia ferropriva. Esta curva de utilização baixa exprime o alto grau de eritropoiese ineficaz da talassemia, quando correlacionada com a rápida incorporação do ^{59}Fe pela medula óssea, expresso por um T/2 encurtado, como também é visto nesta condição. Estudo efetuado na Unidade de Isótopos do HSE pelo Prof. M. Me-deiros.

inadequada produção de hemoglobina (Figura 9.9), os pacientes portadores de talassemia beta apresentam o problema do acúmulo, no interior dos glóbulos, de cadeias alfa livres, sintetizadas inutilmente. A técnica de marcação radioativa dos reticulócitos procedentes de indivíduos com talassemia beta demonstra que estas cadeias alfa livres fazem dímeros, trímeros ou persistem como monômeros, ao acaso. Em concentrações elevadas estas cadeias formam agregados que tendem a se precipitar no centro das células. Estas cadeias alfa são estruturalmente normais, pois em hemolisados in vitro elas se combinam normalmente com cadeias beta. A formação destas inclusões de cadeias alfa levam o eritrócito à sua destruição precoce pelo retículo-endotélio, como já foi dito. Foi possível inclusive demonstrar que há uma reação linear entre o número de inclusões e o grau de encurtamento da sobrevivência dos eritrócitos. Entretanto, ainda não se sabe com certeza em que proporção a anemia dos pacientes portadores de beta-talassemia deve-se à síntese deficiente de hemoglobina ou à hemólise conseqüente à presença de cadeias alfa livres. Além do fator diseritropoiético, que será discutido em breve.

Aspectos clínicos — existem três síndromes clínicas dependentes da beta-talassemia. Ao que tudo faz crer, são correlacionadas com os níveis de cadeia beta sintetizados nos diferentes casos. Estas síndromes são: 1) Talassemia beta heterozigótica (= traço beta-talassêmico = talassemia minor:); 2) Talassemia beta homozigótica (= talassemia major = doença de Cooley); 3) Talassemia intermédia.

Talassemia beta heterozigótica — os indivíduos com um único gene para a talassemia beta são em geral assintomáticos e não apresentam anemia. O gene parece ter uma distribuição universal com uma maior incidência no Mediterrâneo e na China. Alguns pacientes apresentam uma discreta esplenomegalia. Mas o caráter mais distintivo da entidade é a presença de uma citomorfologia do sangue periférico marcadamente anormal: anisomicrocitose, hipocromia, poiquilocitose, e presença de hemácias em alvo. O diagnóstico é confirmado na maioria dos casos pela presença de uma hemoglobina A2 elevada (acima de 2,5%), demonstrável pela eletroforese em bloco de amido. Nesta entidade, denominada "talassemia heterozigótica com hemoglobina

A2 elevada", a hemoglobina F determinada pelos testes de resistência à desnaturação pelos álcalis é normal. Num pequeno número de casos o oposto sucede, o nível de hemoglobina A2 é normal e o da hemoglobina fetal é elevado. Estes pacientes são heterozigotos da chamada "talassemia delta-beta", e a entidade é denominada "talassemia beta com hemoglobina fetal elevada". Nenhuma diferença clínica é encontrada entre estes dois grupos de pacientes. O prognóstico é bom e não há necessidade de tratamento, sendo apenas aconselhável o estudo familiar e a orientação genética.

Talassemia beta homozigótica — a maioria destes pacientes são homozigotos de talassemia beta, com níveis variáveis de hemoglobina A2. A anemia surge no primeiro ano de vida e é usualmente muito grave, podendo atingir cifras de até 2 gramas de hemoglobina. Os sintomas comuns à anemia são sempre presentes e por vezes é desencadeada insuficiência cardíaca associada. O exame físico revela as modificações ósseas características, que conferem o aspecto malaio a estes pacientes, dada a grande expansão do tecido eritropoiético nos espaços paranasais e na arcada zigomática (Plancha IX.C.1). A preferência por esta localização do tecido eritróide é desconhecida. Quase sempre há esplenomegalia de grande volume e o fígado também encontra-se aumentado. O sangue periférico revela numerosas hemácias hipocrômicas e microcíticas, hemácias em alvo, e numerosos eritroblastos, ao ponto da entidade ter sido descrita por Cooley como "anemia eritroblástica" (Plancha IX.C.2). A eletroforese da hemoglobina mostra a hemoglobina A2 normal ou elevada, e o teste de desnaturação com álcali demonstra que há predominância de hemoglobina fetal. Os métodos de coloração demonstram que esta hemoglobina fetal é distribuída desigualmente pelos eritrócitos.

Estes pacientes somente sobrevivem com reposições transfusionais frequentes, para manter a hemoglobina em níveis compatíveis com a vida. A esplenomega-

lia torna-se maciça, e ainda na infância há indicação para sua remoção, tanto devido a fenômenos mecânicos abdominais quanto ao excesso de macrofagia e desvio da massa circulante, ambos provocados pelo órgão. Com a esplenectomia o número de eritroblastos aumenta, assim como o de plaquetas e leucócitos. O paciente tem uma melhoria temporária, pois logo o fígado expande-se e passa a exercer a macrofagia exaltada que apresentava o baço. Isto leva ao reinício das reposições transfusionais, com instalação de quadro hemossiderótico grave. Geralmente, antes da idade de 15 anos estes pacientes falecem em insuficiência cardíaca. Estudos preliminares indicam que o uso de agentes quelantes pode modificar o curso clínico da doença, adiando ou evitando a hemossiderose (Propper e cols.). Estes pacientes devem receber sempre um suplemento de ácido fólico.

Talassemia Intermédia — existe um grupo de pacientes nos quais as manifestações da talassemia beta são menos intensas que na forma major, mas que também não apresentam apenas os sinais frustrados da doença, como se observa nos portadores do traço talassêmico beta. Estes indivíduos são denominados clinicamente como portadores de "talassemia intermédia". A síndrome caracteriza-se por um certo grau de anemia, com anisomicrocitose, e achado clínico de hepatoesplenomegalia. O estudo da hemoglobina demonstra predominância da hemoglobina F. Estes pacientes em geral atingem a terceira ou quarta década de vida e não necessitam, senão excepcionalmente, de reposições transfusionais. Um estudo de Farangi e cols. revelou num grupo de pacientes com esta síndrome, que alguns apresentavam uma forma branda de talassemia beta homozigótica. É possível também que casos semelhantes dependam de uma exteriorização de uma forma grave de beta talassemia heterozigótica, mas trata-se apenas de uma suposição.

As alfa-talassemias

A exata natureza do defeito genético nas talassemias de cadeia alfa não é

conhecida. Estas entidades têm como denominador comum a depressão de síntese das cadeias alfas. A gravidade clínica depende do nível desta depressão. Nos indivíduos heterozigóticos não há sequer anemia. Em formas mais acentuadas já existe um excesso relativo de síntese de cadeias beta. Este excesso de cadeias beta forma um tetrâmero, a hemoglobina H, que é instável e termina por se precipitar dentro do glóbulo. Isto desencadeia o mecanismo macrofágico esplênico, com destruição seletiva destes eritrócitos. Por isto estas condições traduzem-se clinicamente por uma anemia hemolítica bem caracterizada. Nos casos graves de alfa talassemia, em que não há produção de cadeias alfa, não há possibilidade de serem formadas as hemoglobinas habitualmente encontradas na vida fetal e pós-fetal, isto é, as hemoglobinas fetal (alfa2gama2), A (alfa2beta2) e A2 (alfa2delta2). As únicas cadeias disponíveis são, na vida fetal, as gama e beta. Não havendo cadeias alfa formam-se então, durante a vida fetal, *tetrâmeros de hemoglobina gama*, denominada *hemoglobina Bart*, e *tetrâmeros de hemoglobina beta* (*Hb H*). Disto resulta a morte do feto no útero, ou, em raros casos, em morte imediatamente após o parto, o que se deve a uma série de fatores, entre os quais à incapacidade da hemoglobina H

de efetuar um transporte eficiente de oxigênio. É uma hemoglobina com uma curva de dissociação anormal e quase não liberta oxigênio para os tecidos, determinando grave hipóxia.

A genética da talassemia alfa é obscura até o presente momento. Com base no nível da hemoglobina Bart no recém-nascido fez-se a tentativa de definir a existência de dois genes para a talassemia alfa: um gene alfa 2 fraco e gene alfa 1 severo. As crianças que apresentam entre 1 e 5% de hemoglobina Bart ao nascer teriam presumivelmente o gene alfa 2; as que possuem 5 a 15% de hemoglobina Bart teriam o gene alfa 1. Lehmann postulou recentemente a existência de quatro genes para as cadeias alfa. Segundo esta interpretação, o gene alfa2 representaria o defeito de apenas um dos quatro genes. Já o gene alfa 1 seria ocasionado pela deficiência de dois genes dentre os quatro locus. As experiências de síntese de globinas produzidas por reticulócitos procedentes de indivíduos portadores de talassemias alfa corroboram esta possibilidade de existência de quatro genes.

Aspectos clínicos — as diferentes síndromes talassêmicas alfa estão resumidas na Tabela IX-2, tomada de White.

Tabela IX.2
As Síndromes α Talassêmicas

Genotipo	Condição	Achados no sangue do cordão	Achados nos adultos
α^1 / α^1	Síndrome da hidropsia fetal da Hb Barts	70% Hb Barts (γ^4) 10-20% Hb H (β^4) 10% Hb Portland Hidropsia fetal: 28-34 semanas	
α^1 / α^2	Doença Hb H	25% Hb Barts	Discreta anemia 25% Hb H
α^1 / α	Traço α talassêmico	5-10% Hb Barts	Ausência de anemia Hb H encontrada em 1 a 3 por 3000 eritrócitos
α^2 / α	Portador silencioso do gene tal. α	1-2% Hb Barts	Ausência de anormalidade clínica e de Hb H

Obs. = α^2 / α^2 : genotipo ainda não identificado (segundo White, 1972)

Talassemia alfa heterozigótica — o portador silencioso do traço ("traço gene alfa 2") não apresenta anemia, alterações morfológicas no sangue, ou qualquer sintomatologia. Na realidade, a única maneira de demonstrar a condição é surpreender uma elevação da hemoglobina Bart por ocasião do nascimento ou proceder ao estudo da síntese de cadeias alfa por seus reticulócitos. Isto só foi exequível em algumas prospeções familiares, efetuadas para o esclarecimento genético das talassemias alfa. Já no paciente com o traço alfa-talassêmico (gene alfa 1) as alterações morfológicas no sangue periférico são encontradas, embora não haja anemia. O diagnóstico da condição durante investigações familiares é possível. O mesmo não sucede quando a suspeita é estabelecida em um caso isolado.

Doença Hemoglobina H (heterozigotia dupla para genes alfa 1 e alfa 2) os portadores desta síndrome têm morfologia eritrocitária alterada, anemia e esplenomegalia. A hemoglobina H pode ser identificada como uma hemoglobina de migração rápida na eletroforese, tendo-se o cuidado de proceder imediatamente o hemolizado e a eletroforese após a coleta do sangue, pois a hemoglobina pode desnaturar-se em hemolizados estocados. A incubação destes eritrócitos com azul brilhante cresil geralmente revela corpúsculos de inclusão. Apenas um caso desta condição foi descrito no Brasil, por Moreira e cols., em pacientes de origem grega.

Talassemia alfa homozigótica (homozigoto alfa 1) Como foi dito, a condição aparece ou em natimortos ou determina a morte em curto prazo após o nascimento. Nos natimortos é verificada a existência de hidropsia fetal. Os que conseguem sobreviver evidenciam grave anemia, dispnéia, hépato-esplenomegalia, e falecem em insuficiência cardio-respiratória. A maior parte da hemoglobina destes pacientes é do tipo Bart (gama 4), e cerca de 10-20% é do tipo H. As hemoglobinas A, F e A2 não são encontradas, embora haja uma hemoglobina com deslocamento semelhante ao da A, mas que é a he-

moglobina Portland. ($\delta^2 \gamma^2$).

Hemoglobinopatias mistas: associação de defeitos quantitativos e qualitativos

Em áreas geográficas com alta incidência de alterações genéticas das hemoglobinas, é possível observar indivíduos heterozigotos que apresentam genes de duas variedades de hemoglobinopatias. Destas condições, a primeira descrita e a mais comum é a associação hemoglobina S/talassemia beta, conhecida também como doença microdrepanocítica ou de Silvestroni e Bianco, pesquisadores que a descreveram, em 1946. Posteriormente foram descritos casos de associação de talassemia beta com as hemoglobinas C, D, E e Lepore. São condições muito raras para serem abordadas no presente tratado, e o seu estudo pode ser efetuado em monografias especializadas, como a de Lehmann e Huntsman.

Hemoglobina S/talassemia — pertence ao grupo das hemoglobinopatias mistas, denominadas hemoglobinopatias por interação. Isto significa que as duas anormalias ocorrem na mesma cadeia, ou no caso vertente, tanto a alteração da hemoglobina S, como da talassemia, atingem a cadeia beta. Existem outros tipos mais raros de hemoglobinopatias mistas nas quais não há esta interação, localizando-se as deficiências estruturais em cadeias diferentes.

Os pacientes com hemoglobina S/talassemia exibem todos os fenômenos vâsculo-oclusivos e hemolíticos encontrados na anemia falciforme. São achados que permitem suspeitar da existência de associação: a presença de esplenomegalia após a adolescência e o aspecto do esfregaço, com hemácias hipocrômicas ao lado das afoiçadas. A eletroforese de hemoglobina revela 50 a 80% de hemoglobina S; a restante é hemoglobina A. O nível de hemoglobina A2 está elevado na variante Hb S-beta-talassemia e deprimida ou inexistente na variante mais rara, a HbS-beta-delta-talassemia. O diagnóstico só é efetuado com segurança com o estudo dos progenitores, um sendo por-

tador do traço AS e outro de talassemia beta. A condição apresenta evolução clínica grave, e os pacientes têm uma sobrevida encurtada, falecendo das mesmas causas apontadas para a anemia falciforme.

Referências bibliográficas

- Adeyoye, A. Luzzatto, L. e Edington, G.M.: Severe malarial infection in a patient with sickle-cell anemia. *Brit. Med. J.* 11: 445, 1971.
- Andrade, L.C.F.: Infecção urinária e doença eritrofalcêmica. Tese. Faculdade de Ciências Médicas. U. Est. Rio de Janeiro, 1976.
- Armaly, M.F.: Ocular manifestations in sickle cell disease. *Arch. Int. Med.* 133: 670, 1974.
- Bank A.: Hemoglobin synthesis in beta thalassemia; the properties of the free alfa chains. *J. Clin. Invest.* 47: 860, 1968.
- Bank, A. e Marks, P.A.: The thalassemia syndromes and the intracellular regulation of globin synthesis. *Med. Clin. North Amer.* 57: 303, 1973.
- Benz, E.J. e Forget, B.G.: Defect in messenger R.N.A. for human hemoglobin synthesis in beta thalassemia, *J. Clin. Invest.* 50: 2755, 1971.
- Betke, K. e Kleihauer, E.F.: — Fetal und bleibender Blutfarbstoff in Erythrozyten und Erythroblasten von menschlichen Feter und Neugeborenen. *Blut* 4: 241, 1958.
- Buckalew, V.M. e Someren, A.: Renal manifestations of sickle cell disease. *Arch. Inter. Med.* 133: 660, 1974.
- Cerami, A.: Cyanate as inhibitor of red-cell sickling. *New Engl. J. Med.* 287: 867, 1972.
- Conley, C.C. et al: Hereditary persistence of fetal hemoglobin: Study of 79 affected persons in 15 Negro families in Baltimore. *Blood* 21: 261, 1963.
- Diggs, L.W.: Sickle cell crises. *Am J. Clin. Path.* 26: 1109, 1965.
- Efremov, G.D. e Huisman, T.H.J.: The laboratory diagnosis of the haemoglobinopathies. *Clinics in Haematology* 3: 527, 1974.
- Farangi, M., Sass, M. e Bank, A.: Prolonged survival in homozygous high-A₂-type beta thalassemia. *Scand. J. Haemat.* 7: 465, 1970.
- Freedman, M.L.: Treatment of crises in sickle cell anemia. *Amer. Jour. Med. Sciences* 261: 305, 1971.
- Hutchison, H.E.: An introduction to the haemoglobinopathies and the methods used for their recognition. Edward Arnold (Pub.). London. 1967.
- Junqueira, P.C. e Wishart, P.J.: Grupos sanguíneos em pretos no Rio de Janeiro. *Arquivos Bras. de Medic.* 46: 427, 1956.
- Konotey-Ahulu, F.I.: The sickle cell diseases. *Arch. Int. Med.* 133: 611, 1974.
- Lehman, H. e Carrel, R.W.: Variations in the structure of human haemoglobin. *Brit. Med. Bull.* 25: 15, 1969.
- Lehman, H. e Huntsman, R.G.: Man's Haemoglobins. North Holland ed. Amsterdam, 1974.
- Lorkin, P.A.: Fetal and embryonic haemoglobins. *J. Med. Genet.* 10: 50, 1973.
- Marinho, H.M.: Hemoglobinopatia S (Doença eritrofalcêmica) Memória apresentada à Academia Nacional de Medicina em 17-9-1969. Centro de Estudos Treinamento e Aperfeiçoamento da Secretaria de Saúde (ed.) Guanabara, 1970.
- Milner, P.F.: The sickling disorders. *Clinics in Haematology* 3: 289, 1974.
- Murayama, M.: Molecular mechanism of red cell sickling". *Science* 153: 145, 1966.
- Nalbadian, R.M.: Molecular aspects of sickle-cell hemoglobin. Charles C. Thomas, Springfield. Illinois. 1971.
- Nathan, D.G. e Gunn, R.B.: Thalassemia: The consequences of unbalanced hemoglobin synthesis. *Amer. J. Med.* 41: 815, 1966.
- Opio, E. e Barnes P.M.: Intravenous urea in treatment of bone pain crises of sickle-cell disease. *Lancet* 11: 160, 1972.
- Pereira, J.M. et al.: Investigação em uma família com alfa talassemia. *Rev. Bras. de Pesquisas Med. e Biol.* 6: 349, 1973.
- Perutz, M.F.: The hemoglobin molecule. *Proc. Roy. Soc. B.* 173: 113, 1969.
- Powars, D.R.: Natural history of Sickle cell disease — The first ten years *Seminars in Hematology* 12: 267, 1975.
- Propper, R.D., Shurin, S.B. e Nathan, D.G.: Reassessment of Desferrioxamine B in iron overload. *New Engl. J. Med.* 294: 1421, 1976.
- Sherwood, L.M. e Parris, E.E.: Clinically important variants of human hemoglobin. *New Engl. J. Med.* 282: 144, 1970.
- Sickle-Cell Symposium: *Arch. Int. Med.* 133 (April) 1974.
- Stamatoyannopoulos, G. e Nute, E.N.: Genetic control of haemoglobins. *Clinics in Haemat.* 3: 251, 1974.
- Weatherall, D.J.: The Thalassemia syndromes. Blackwell Scientific Pub. Oxford. 1965.
- Weatherall, D.J. Pembrey M.E. e Pritchard, J.: Fetal Hemoglobin. *Clinics in Haematology* 3: 467, 1974.
- White, J.M.: The Haemoglobinopathies. In: Hoffbrand, A.V. e Lewis, S.M. (eds.); *Tutorials in Postgraduate Medicine: Haematology.* William Heinemann Medical Books. London, 1972. Pg. 184.
- World Health Organization. Technical report Nº 509: Treatment of haemoglobinopathies and allied disorders. Geneve, 1972.

Plancha IX-A **Anemia falciforme**

Figura 1 — Paciente portador de anemia falciforme: notar a turricefalia marcada.

Figura 2 — Edema da mão, mais visível ao nível do punho e das articulações inter-flangeanas proximais — aspecto usualmente visto na "síndrome mão-pé" (caso do Dr. Saulo Rolim do Serviço de Pediatria do HSE).

Figura 3 — Aspecto de teste de afoçamento, realizado em sangue colocado entre lâmina e lamínula, selado com vaselina e observado após 24 horas.

Figura 4 — Úlcera de perna.

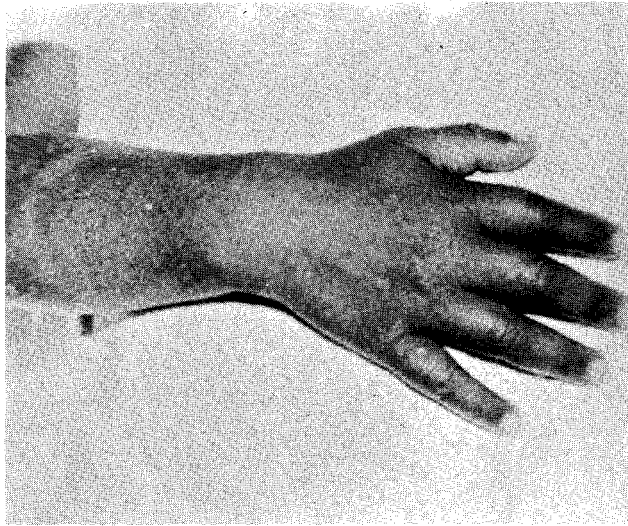
Figura 5 — Aspecto típico do sangue periférico na anemia falciforme.

Figura 6 — Fotografia de eletroforese em acetato de celulose de hemoglobinas A, AS, S e CS (tampão de glicina, tris). Preparações efetuadas pelo Dr. Ricardo Figueiredo.

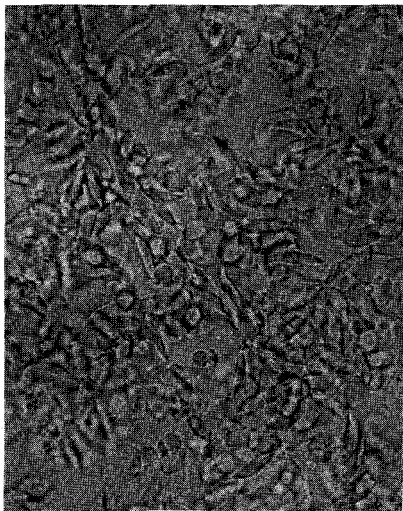
191 (IX) Anemias hemolíticas — II
As hemoglobinopatias
As talassemias



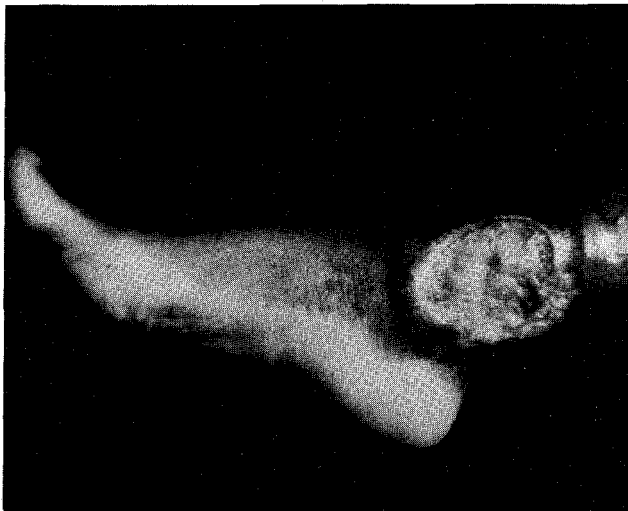
1



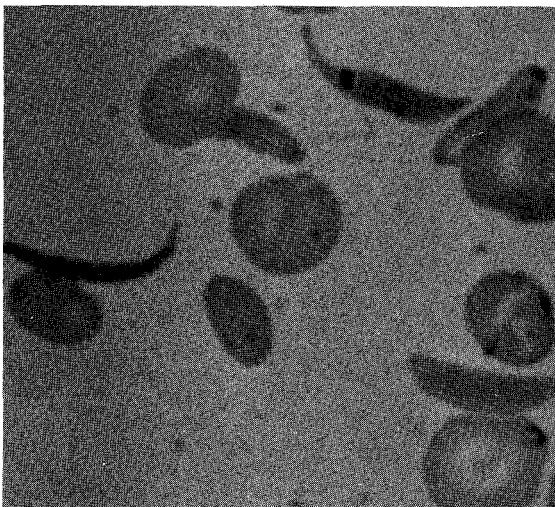
2



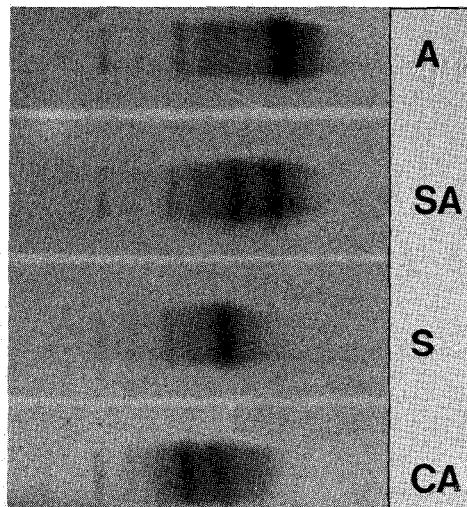
3



4



5



6

Plancha IX-B

Anemia falciforme

Figura 1 — Radiografia do tórax em paciente de anemia falciforme com fibrose pulmonar hematógena.

Figura 2 — Radiografia de paciente jovem, com vértebras com deformação de sua superfície discal côncava e retangular ("em degrau"). O primeiro aspecto é encontrado em todas as anemias hemolíticas congênitas; o aspecto "em degrau" é muito característico da anemia falciforme.

Figura 3 — Necrose aséptica das articulações dos joelhos com desaparecimento da inter-linha articular e reação osteo-esclerótica secundária (caso do Dr. Mixel Tenenbaum).

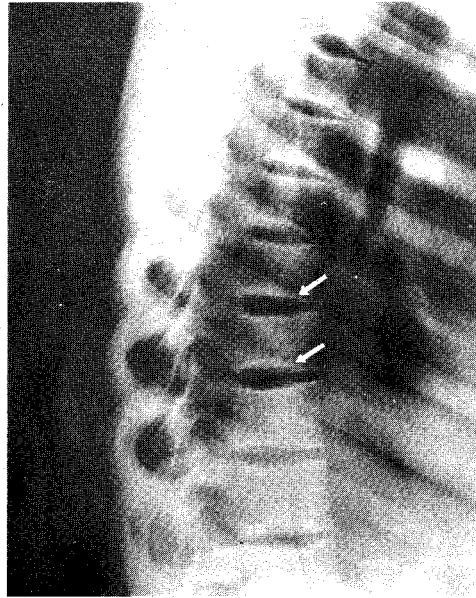
Figura 4 — Radiografia do crânio demonstrando o alargamento do diploe e desaparecimento da táboa externa.

Figura 5 — Deformidade de ambas cabeças femurais com grave artrose secundária à necrose aséptica.

193 (IX) Anemias hemolíticas — II
As hemoglobinopatías
As talassemias



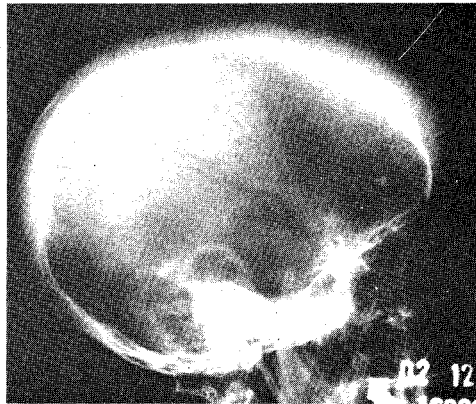
1



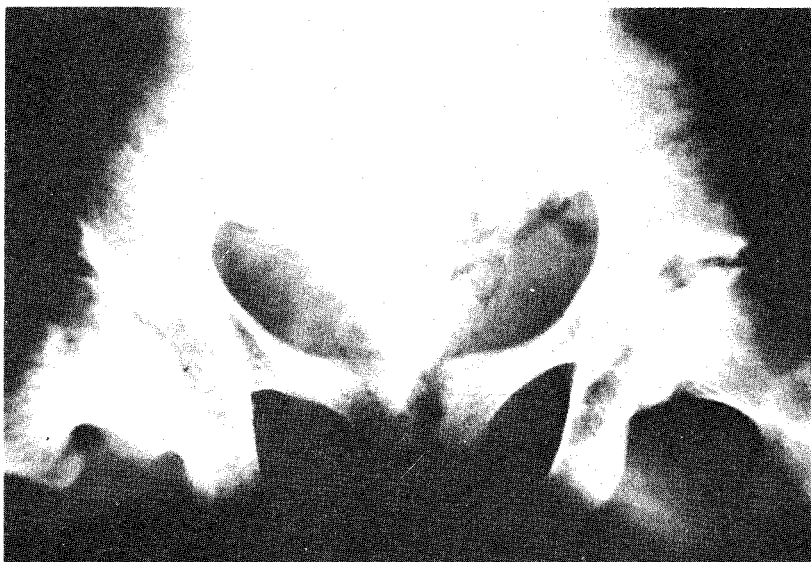
2



3



4



5

Plancha IX-C
As talassemias
A associação drepano-talassêmica

Figura 1 — Paciente com talassemia beta major. Notar a volumosa esplenomegalia.

Figura 2 — Distribuição da talassemia na Itália, segundo Bannerman, RM: *Thalassemia: A survey of some aspects*. Grune & Stratton, New York, 1962. Notar a prevalência na Calabria, Sicília, Sardenha e Vale do Pô.

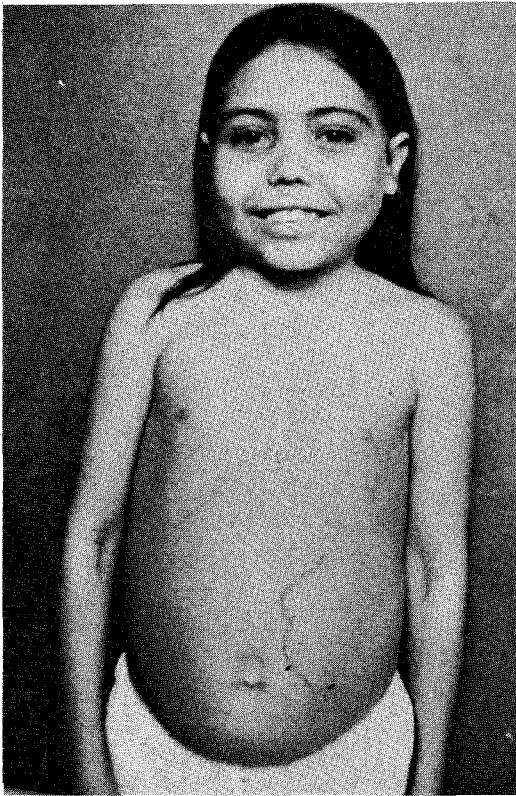
Figura 3 — Esfregação de sangue periférico em caso de talassemia beta major: notar a extrema hipocromia e a presença de eritroblastos. (Obj. 100

HI — oc. 10 — col. MGG).

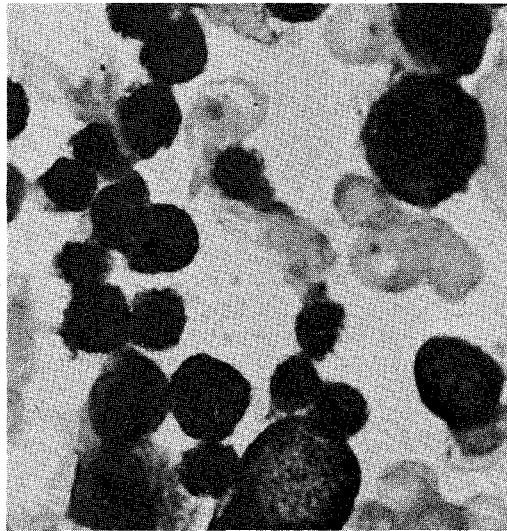
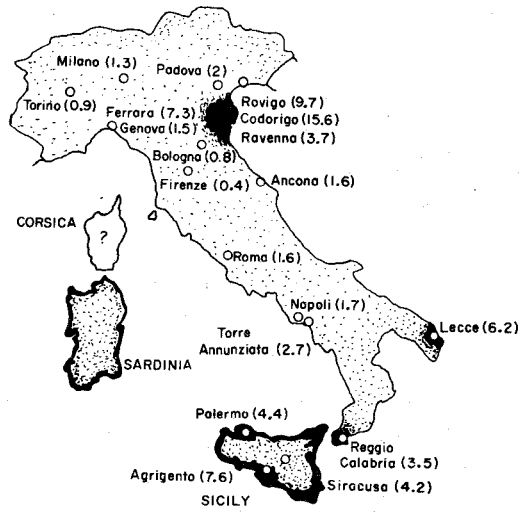
Figura 4 — Esfregação de material obtido por punção da medula óssea em talassemia beta major: extrema hipoplasia normoblástica. (Obj. 100 HI — oc. 10 — col. MGG).

Figura 5 — Sangue periférico em paciente com a associação de hemoglobina S e talassemia beta (drépano-talassêmica); presença de hemácias em foice e em alvo, ao par de hipocromia. (Obj. 100 HI — oc. 10 — col. MGG).

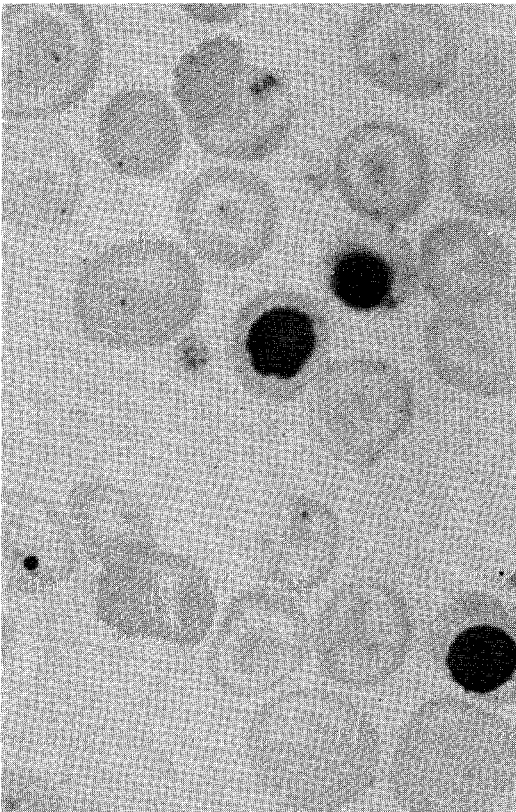
195 (IX) Anemias hemolíticas — II
As hemoglobinopatias
As talassemias



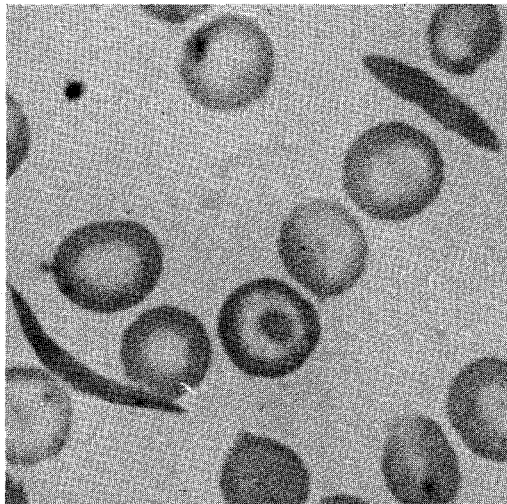
1



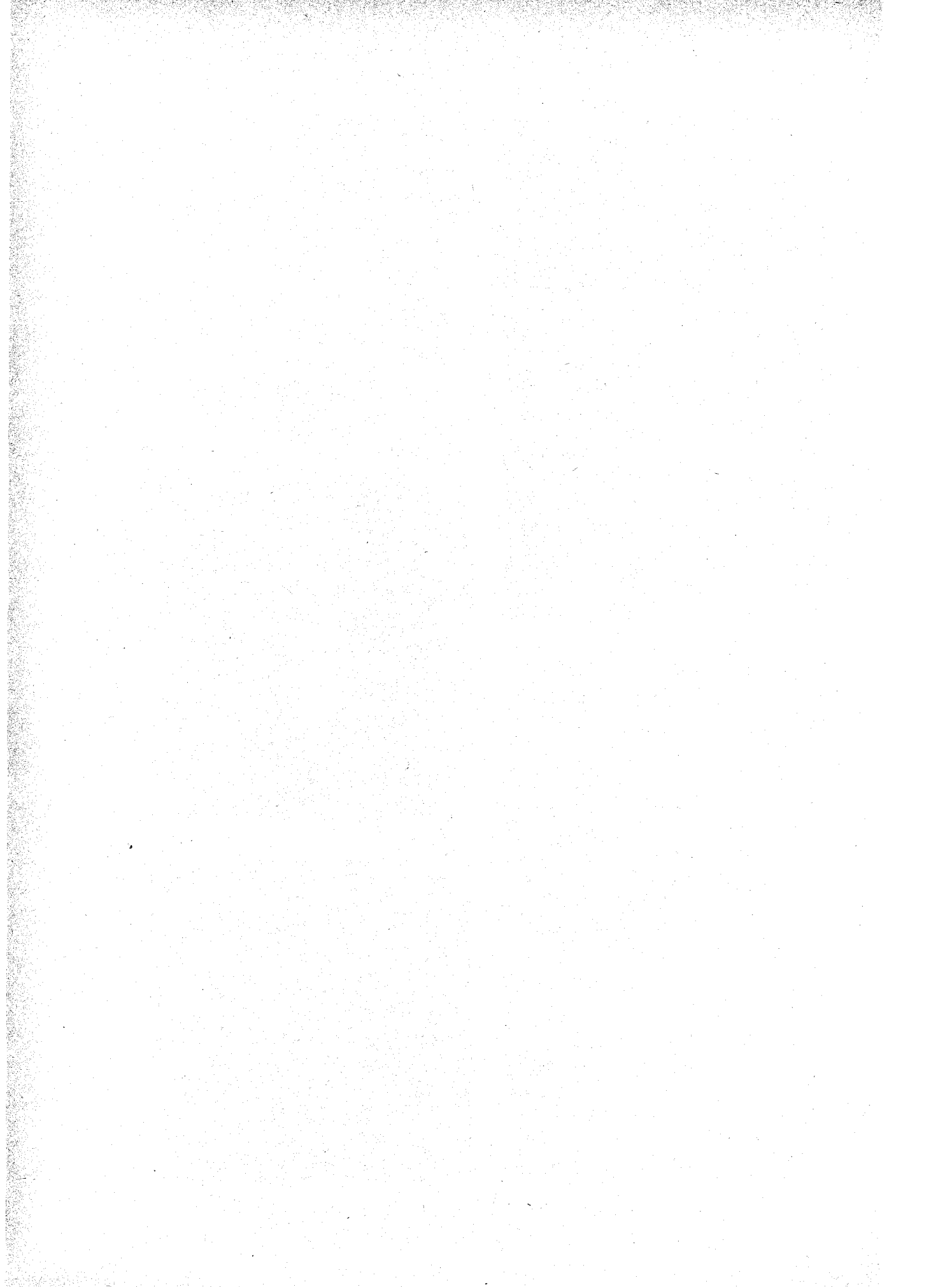
4



3



5



Capítulo X

Anemias hemolíticas III Anemias imunohemolíticas

Hayem teve o mérito, em 1898, de haver descrito o primeiro caso de anemia hemolítica adquirida, estabelecendo os critérios para diferenciá-la das icterícias resultantes das afecções hepáticas. A condição foi redescrita por Widal em 1908, sendo perfeitamente estabelecida sua distinção das formas congênitas, descritas por Minkowski, pela presença de autoaglutinação das hemácias cuja constância e intensidade permitiam o diagnóstico da entidade. Estes estudos pioneiros caíram no esquecimento, e foram necessárias três décadas para que novamente um caso de anemia hemolítica adquirida de origem imunológica fosse relatado por Dameshek e Schwartz, em 1938. Porém, só em 1945, com a descoberta efetuada por Coombs de uma técnica que permitia demonstrar aglutininas fixadas aos eritrócitos, é que se iniciou a etapa atual de nossos conhecimentos sobre as anemias hemolíticas imunológicas. Utilizando o teste de Coombs, em 1946, Mollison e seus colaboradores puderam demonstrar que a reação "antiglobulina direta" era positiva em casos de anemia hemolítica adquirida "idiopática", enquanto que nos

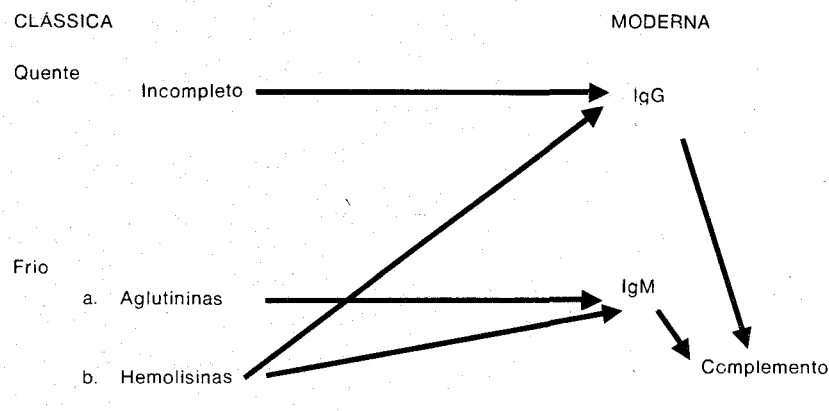
casos de anemias hemolíticas congênitas o teste permanecia negativo. A aplicação deste teste proposto por Coombs foi, assim, o marco inicial de uma nova era de conhecimentos científicos. Associadas a outros refinamentos, como o artifício de tratar as hemácias com tripsina, as técnicas imuno-hematológicas demonstraram a existência das doenças auto-imunes. Nos últimos anos, os enormes progressos realizados pela imunologia permitiram esclarecer, do ponto de vista imunoquímico, o mecanismo destas reações imunológicas utilizadas pelos hematologistas. Entretanto, apesar de todos estes progressos realizados, a razão primeira que leva o organismo a desencadear este mecanismo tão paradoxal da autoagressão permanece inteiramente obscura.

Com o conhecimento imunológico adquirido pela metodologia atual, houve necessidade de modificar a terminologia já consagrada pelo uso entre os hematologistas. Pois não mais se justificam as designações utilizadas até então para para classificar as diferentes afecções hemolíticas, como, por exemplo, anticorpos "frios" e "quentes". Estas expres-

sões foram substituídas por uma terminologia imunoquímica adequada, como anticorpos IgG e IgM. A correlação en-

tre a terminologia até então utilizada pelos hematologistas e a atual, imunológica, encontra-se na Tabela X-1.

Tabela X.1



Equivalência entre a terminologia hematológica usual e a denominação imunológica atual. Todos os anticorpos quentes são IgG. Quase todas as aglutininas são IgM. A hemólise necessita do complemento e pode ser desencadeada pela IgG ou IgM.

(Seg. Abramson, op. cit.)

Mecanismo fisiopatológico de destruição imunológica dos eritrócitos

Neste tópico serão descritos os mecanismos pelos quais as imunoglobulinas e o complemento interagem com a membrana do eritrócito, ocasionando a sua destruição.

Anticorpos IgG — As globulinas IgG são os anticorpos mais comumente encontrados clinicamente nas anemias hemolíticas autoimunes. Sua presença pode depender de uma causa conhecida, como as doenças linfoproliferativas, infecções virais, collagenoses, etc., ou não depender de causas reconhecíveis. No primeiro caso a anemia hemolítica autoimune é dita “*secundária*”, no segundo caso é denominada “*idiopática*”.

Estes anticorpos têm as características comuns às globulinas IgG: peso molecular de 160.000, gradiente de centrifugação 7S, e são termo-estáveis a 56°. Como sua interação com os eritrócitos se processa habitualmente a 37°, estas globulinas foram denominadas “*anticorpos*

quentes”. Em sua maioria, apresentam especificidade contra o sistema Rh. Durante sua ação há muito menos fixação de complemento do que no caso dos anticorpos IgM. Caracteristicamente não determinam aglutinação ou modificações do metabolismo e da morfologia eritrocitária *in vitro*, tendo sido por isto denominadas “*aglutininas incompletas*”. Sua presença nos eritrócitos somente é evidenciada através de método imunológico, usando um soro antiglobulina de Coombs específico anti-IgG. Um tipo especial de anticorpo IgG ativo em baixa temperatura pode também ser encontrado, porém raramente, tendo sido denominado por Donath-Landsteiner “*hemolisina de frio*”. Apresenta especificidade contra um antígeno eritrocitário particular (antígeno P), e durante sua atuação processa-se fixação de complemento e a hemólise é do tipo mediado pelo complemento.

Grande parte dos conhecimentos atuais sobre o mecanismo da destruição eritrocitária pelos anticorpos IgG foi obtido com o uso experimental de anticorpos anti-Rh (=anti-D). Quando hemácias revestidas com IgG anti-Rh são transfundidas, sofrem uma seqüestração eletiva pelo baço. Isto se verifica tanto quando as hemácias são "revestidas" in vivo quanto em vitro. Jandl, em 1958, demonstrou que hemácias revestidas in vitro por IgG são atraídas por um monócito e se dispõem em torno do mesmo formando figuras em rosáceas. Estes eritrócitos tomam forma esferocítica, enquanto os que permaneceram livres mantêm uma morfologia eritrocitária normal. Utilizando macrófagos de procedência esplênica, foi possível reproduzir o mesmo fenômeno. As alterações morfológicas dos eritrócitos resultantes desta formação em rosácea são de vários tipos. Há aumento da fragilidade osmótica, o que evidencia perda da membrana eritrocitária. No local em que os eritrócitos aderem ao macrófago verifica-se, por microscopia eletrônica, a presença de fragmentos contendo hemoglobina. Estes aspectos podem ser vistos na figura 10.1.

Estes macrófagos são atraídos especificamente pelos eritrócitos que estão revestidos com IgG. O revestimento com outras proteínas, como IgM, IgA, transferrina, albuminas, presentes nos

eritrócitos numa série de condições patológicas, não induz a formação do fenômeno.

Vê-se, pois, que o anticorpo "incompleto" para os eritrócitos da categoria IgG é apenas inativo in vitro. In vivo, presumivelmente, os eritrócitos revestidos por este tipo de anticorpo são captados pelo sistema retículo-histiocitário, sobretudo ao nível do baço. A ação dos macrófagos determina perda de membrana e formação de esferócitos, que ganham novamente a circulação. Em passagens sucessivas estes eritrócitos terminam captados pela microcirculação esplênica e são definitivamente fragmentados pelos macrófagos. (ver Figura 3.12 do capítulo III)

Foi possível demonstrar que várias globulinas IgG são capazes de revestir o eritrócito e determinar sua adesão aos monócitos. Estas imunoglobulinas podem ser classificadas em três itens: 1) Anticorpos ligados aos grupos sanguíneos: Anti-D, Anti-A (fração IgG), anti-B (fração IgG) e anti-P (Donath-Landsteiner); 2) Anticorpos cuja síntese é induzida *por drogas*: alfa-metildopa, L-dopa e penicilina; 3) Anticorpos da anemia hemolítica autoimune *idiotópica*. É possível também, experimentalmente, ligar globulinas não imunes aos eritrócitos por um agente de ligação, o cloreto crômico.

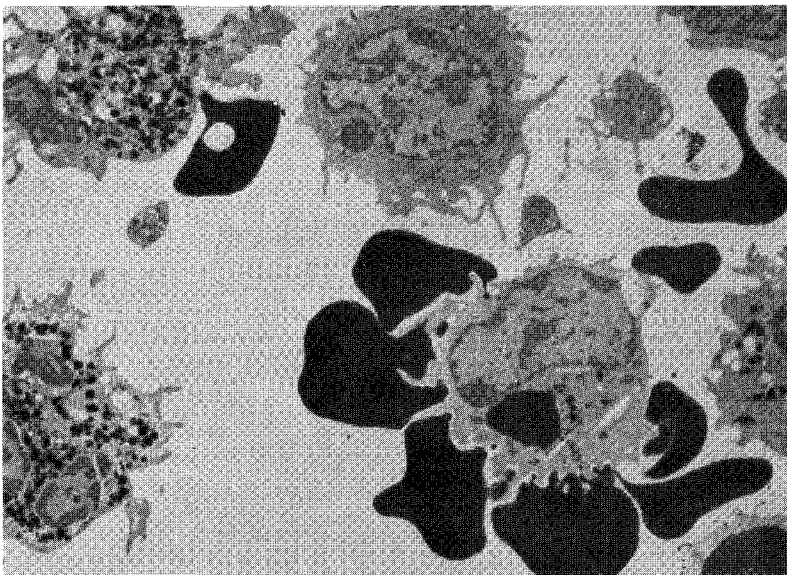


Figura 10.1 — Fotomicrografia eletrônica de preparação corada para peroxidase. A célula formando a rosácea é um monócito. Notar a extrema distorção dos eritrócitos aderidos ao monócito e o aspecto biconcavo do eritrócito livre. O leucócito polimorfonuclear não tem eritrócitos aderidos (Preparação do Dr. R.S. Cotran, in Abramson, N. op. cit.)

Estas atividades da globulina IgG, tais como induzir a fixação do complemento, capacidade de transferência placentária, aderência imunológica, etc., são variáveis conforme os subtipos da IgG, que é por isto separada em subclasses, numeradas de 1 a 4. A capacidade de ligar-se aos monócitos e formar rosáceas é encontrada apenas nas subclasses IgG₁ e IgG₂. Em várias doenças os anticorpos encontrados podem ser de outras subclasses. Isto explica porque em algumas ocasiões, pacientes com teste de Coombs positivo apresentam anemia hemolítica, e em outras ocasiões não.

Anticorpos IgM — com raras exceções as aglutininas eritrocitárias são de natureza IgM. Estes anticorpos têm um peso molecular de 1.000.000 e gradiente de centrifugação de 19S. Em geral são anticorpos “frios”, pois são mais ativos em temperaturas abaixo de 37°, e “completos”, porque ocasionam aglutinação dos eritrócitos in vitro. Em outros casos ativam o sistema do complemento e ocasionam lise complemento mediada. Estes anticorpos são termo-lábeis, sendo sua atividade reduzida quando são submetidos a 56° C por três horas, ou a 70° por 10 minutos. Caracteristicamente possuem múltiplos sítios de combinação antigênica, como pode ser visto na figura do capítulo XX.

Os eritrócitos circulam com carga elétrica negativa em sua superfície. Devido a este fato os eritrócitos se repelem mutuamente, o que impede a sua aglutinação. Esta, entretanto, pode ocorrer em três circunstâncias: 1) quando a carga é alterada; 2) quando o meio em que se encontram suspensos é modificado; 3) quando a superfície celular é danificada. Em várias condições, naturais e experimentais, é possível observar estes fenômenos. Assim, os eritrócitos do coelho, cuja carga elétrica eritrocitária é muito lábil, aglutinam-se com extrema facilidade. Alterações na superfície do eritrócito, como as provocadas pela tripsina, modificam a membrana e facilitam sua aglutinação. Células suspensas em meios contendo grandes moléculas, como a albumina, o fibrinogênio ou a polivinilpirro-

lidono, também são aglutinadas com maior facilidade. Na espécie humana a molécula de IgM, ao contrário da IgG, é excessivamente grande para cobrir os espaços entre os eritrócitos e formar os elos necessários à aglutinação. (Figura 20.5 do capítulo XX).

Estudos com eritrócitos marcados com aglutinina anti-A (IgM) demonstram que a destruição destas células se processa de modo rápido e é preferencialmente hepática. A presença de pequena quantidade de hemoglobina no plasma indica também a existência de hemólise extravascular, presumivelmente complemento-mediada.

Apesar dos anticorpos IgM fixarem complemento, a hemólise dependente do complemento representa apenas um papel secundário, tanto in vitro como in vivo. A maior parte do C3 fixado ao eritrócito, revestido com IgM, encontra-se em forma inativa. Ao que tudo indica, a hemólise dependente dos anticorpos IgM é iniciada com aglutinação dos eritrócitos e sua captação por órgãos com grande fluxo sanguíneo, como o fígado, cujo retículo-endotélio seqüestra o produto final da aglutinação. Corroborando este fato não foi verificada a formação de rosáceas com eritrócitos revestidos com IgM: esta imunoglobulina não tem a capacidade de estimular a fagocitose macrófaga, como sucede com a IgG.

Em alguns casos especiais, o C3 fixado aos eritrócitos por imunoglobulinas IgM, (cuja ação se faça preferencialmente em temperaturas baixas) é o responsável pela hemólise quando há exposição a estas temperaturas. Este fenômeno ocorre nas denominadas hemoglobinúrias paroxísticas de frio.

O sistema complemento — como se sabe, este é um sistema capaz de lisar os glóbulos vermelhos, constituído pelo menos por 11 proteínas e um grande número de fatores estabilizadores, inibidores e ativadores. A discussão completa deste sistema foge ao âmbito deste compêndio e pode ser encontrada nas excelentes monografias existentes sobre imunologia.

A função básica do sistema parece

ser a de amplificar os efeitos relacionados com a reação antígeno-anticorpo. As imunoglobulinas IgM, e três classes da IgG, são capazes de ativar este sistema. Na maioria dos casos a reação habitual é desencadeada através das frações C1 — C4 — C2. O sistema é proteolítico em suas ações intermediárias e final. Esta corresponde à ativação da fração C9, que produz lesões em membranas de eritrócitos susceptíveis, as quais, vistas à microscopia eletrônica, assemelham-se a pequenos orifícios. Estas lesões podem atingir a cifra de 90.000 por célula, com um diâmetro aproximado de 100 Å cada. Com isto se processa o extravasamento da hemoglobina da célula e a sua destruição.

Além desta destruição celular através do processo de membranólise pelo C9, os eritrócitos revestidos por C3 podem apresentar fenômenos de *aderência imune* e também desencadear um processo de desintegração macrofágica. A aderência de C3 nestes casos se processa após o envolvimento da célula pela imunoglobulina. A destruição eritrocitária pela fração C9, com seus fenômenos de hemólise extravascular, hemoglobinemias e hemoglobinúria, é raramente observada em patologia humana. Acredita-se, por isto, que a hemólise in vivo se processe quase exclusivamente pelo mecanismo relacionado com a ativação macrofágica pela aderência de C3. As razões porque a hemólise complemento-mediada é uma condição tão pouco freqüente in vivo são desconhecidas.

A fixação do complemento aos eritrócitos depende não somente do anticorpo, mas também das propriedades antigênicas da superfície celular. No que tange aos anticorpos, os de natureza IgM sempre fixam o complemento. Já os de natureza IgG têm um comportamento variável: alguns não fixam o complemento, como, por exemplo, os anti-Rh. Já os anti-P são capazes de fixar ativamente o complemento. Esta diferença de comportamento imunológico entre estas duas imunoglobulinas não parece depender de sua constituição química, pois ambas são da fração IgG₂. Ao que parece, isto se prende à localização na superfi-

cie da hemácia das zonas antigênicas. No caso do antígeno Rh, estas zonas seriam dispostas de tal maneira que não permitiriam a interação IgG-complemento-antígeno. O mesmo não sucederia com a IgG anti-P, por exemplo.

Métodos laboratoriais utilizados para o estudo das anemias imunohemolíticas

A existência de uma anemia imunohemolítica só pode ser diagnosticada se for possível demonstrar a existência de anticorpos; sejam aderidos aos eritrócitos, sejam em circulação no plasma, mas com capacidade de interagir com a membrana dos eritrócitos. O exame fundamental para demonstrar este tipo de alteração é o teste proposto por Coombs. Este pesquisador imunizou coelhos contra as proteínas humanas normais. O soro destes coelhos, após absorção com eritrócitos humanos normais, revelou-se altamente específico para identificar proteínas aderidas à membrana dos eritrócitos. No teste "*direto*" de Coombs, as hemácias em estudo são cuidadosamente lavadas para remover qualquer traço de proteína do plasma e são colocadas em presença do soro-antiproteína séricas, o soro de Coombs. Se existem proteínas firmemente aderidas à membrana do eritrócito, o anti-soro interage com as mesmas e aglutina as células. Na técnica denominada "*indireta*", células normais são incubadas com um soro no qual haja suspeita de presença de aglutininas "*incompletas*" antieritrocitárias. Após a incubação os eritrócitos são removidos e lavados, sendo então colocados em presença do soro de Coombs. Havendo aglutinação, isto prova que no soro existiam imunoglobulinas que aderiram aos eritrócitos normais, e o teste é considerado positivo.

O desenvolvimento posterior desta tecnologia levou à fabricação de soros de Coombs "*gama*" e "*não gama*". Esta terminologia trouxe uma certa confusão que os métodos atuais imunoquímicos puderam eliminar, pelo menos parcialmente. A presença de um teste de Coombs do tipo "*gama*" positivo signi-

fica que os eritrócitos estão revestidos de imunoglobulinas do tipo IgG. Um teste positivo do tipo "não gama" indica a presença no eritrócito do terceiro componente do complemento (C3). Contudo, no início, com uso de soros de Coombs pouco específicos, qualquer proteína que tivesse aderido ao eritrócito podia determinar um teste positivo do tipo "não gama". Isto podia ser visto com a transferrina, que é encontrada normalmente nos reticulócitos, ou com albuminas que aderiram, por mecanismos diversos, aos eritrócitos. Modernamente, foi possível obter-se soros de Coombs monoespecíficos que permitem uma caracterização correta da proteína que envolve a hemácia. Estes soros são conhecidos como *soro de Coombs IgG* e *soro de Coombs C3*.

Além do teste de Coombs, outras técnicas foram desenvolvidas para identificar os fatores séricos anormais das anemias imuno-hemolíticas. Assim, a aglutinação dos eritrócitos com albumina ou dextran pode ser utilizada para demonstrar a presença de anticorpos "incompletos". Também certos enzimas proteolíticos como a bromelina, a tripsina e a papaína, alteram a superfície dos eritrócitos e os tornam extremamente susceptíveis de serem aglutinados por anticorpos "incompletos", constituindo um outro método auxiliar nestas pesquisas (Morton e Picles).

A presença de anticorpos IgM pode ser demonstrada por técnicas de aglutinação e de fixação do complemento. Células normais são incubadas no soro suspeito e observadas macroscopicamente e ao microscópio, para verificar a ocorrência de aglutinação ou de lise. O complemento que adere ao eritrócito junto com a imunoglobulina IgM pode ser identificado com o soro de Coombs do tipo C3.

Quando a aglutinação ocorre em temperaturas inferiores a 37°C, isto revela a presença de aglutininas denominadas de "*frio*". Utilizando células com antígenos conhecidos, é possível identificar a especificidade destas aglutininas. Geralmente são do tipo anti-I. Já a hemolisina de frio, do tipo *Donath-Landsteiner*, é uma imunoglobulina IgG muito especial, com especificidade anti-P. Esta

hemolisina é denominada "bifásica", porque é demonstrada por uma reação em dois tempos. Numa primeira fase os eritrócitos são incubados com o soro suspeito a 4°C. Posteriormente, na segunda fase, o conjunto é colocado a 37°C para permitir a ativação do complemento, ocorrendo então a hemólise.

O teste de *Ham*, denominado das "hemolisinas ácidas", ou o teste da sacarose, identifica um defeito na membrana do eritrócito que o torna mais susceptível à ação do complemento. Este defeito é encontrado numa rara, porém importante, condição: a hemoglobinúria paroxística noturna. O teste da sacarose é o mais simples (Hartmann e Jenkins). Neste procedimento os eritrócitos são colocados em uma solução de sacarose que, embora iso-osmótica, apresenta uma concentração iônica muito baixa. Na presença desta baixa força iônica, as proteínas séricas, incluindo o complemento, aderem à membrana dos eritrócitos, o que determina a lise destes. O teste pode dar resultados falsos com o uso de anticoagulante incorreto, como o EDTA, ou na presença de deficiência de ferro associada. Esta condição será discutida com as hemoglobinúrias, de um modo geral.

Clínica das anemias imuno-hemolíticas

As anemias imuno-hemolíticas podem ser classificadas em três grupos principais: 1) as *anemias hemolíticas iso-imunes*, cujo paradigma é a doença hemolítica iso-imune do recém-nascido; 2) as *anemias hemolíticas auto-imunes*; 3) as *anemias com hemoglobinúria*, cujo paradigma é a hemoglobinúria paroxística pelo frio. Entretanto, por razões didáticas, será descrita neste capítulo a hemoglobinúria paroxística noturna, que não é a rigor uma anemia imuno-hemolítica, mas uma anemia hemolítica adquirida por defeito de membrana, com hemólise mediada por complemento.

Embora os progressos da imunologia tenham permitido a caracterização imunológica dos anticorpos quentes e frios, o uso clínico consagrou a subclassifica-

ção das anemias hemolíticas adquiridas auto-imunes em dois tipos, “quente” e “frio”, que será mantido neste capítulo. Estas anemias também devem ser sub-classificadas conforme o agente etiológico que as desencadeou.

As anemias hemolíticas auto-imunes apresentam uma sintomatologia básica e um substrato laboratorial comum. Trata-se sempre de uma condição “adquirida”, embora por vezes seja impossível determinar claramente o início da afecção. Na maioria dos casos é possível demonstrar a presença de anticorpos do tipo IgG (“incompletos”), sendo fundamental para o seu diagnóstico a execução do teste de Coombs, como já foi salientado. A elucidação das causas

etiológicas no desencadeamento da síndrome tem feito notável progresso nos últimos anos. Em 1962, na Inglaterra, Dacie relatava que 70% dos casos eram considerados como “idiopáticos”. Após a descoberta das anemias hemolíticas imunológicas causadas pelas drogas, a porcentagem dos casos idiopáticos caiu para 50%. E, em trabalho mais recente, Habibi e cols. (1974), estudando uma população infantil, foram capazes de demonstrar o agente etiológico em 90% dos casos, ficando apenas 10% considerados como “idiopáticos”. A classificação dos diferentes tipos de anemias hemolíticas auto-imunes pode ser vista na Tabela X-2.

Tabela X.2
Anemias hemolíticas auto-imunes:

POR ANTICORPOS QUENTES:	1) Idiopáticas (“primárias”)	
	2) Medicamentosas:	a. Do tipo Stibophen b. Do tipo Penicilina c. Do tipo Metil-Dopa d. Do tipo Cefalotina
	3) Secundárias a:	a. Linfomas b. Lupus eritematoso disseminado c. Outras condições auto-imunes d. A diversas condições
POR ANTICORPOS FRIOS:	1) Idiopática:	Doença por hemaglutininas de frio
	2) Secundárias:	a. Pneumonia atípica primária (Mycoplasma pneumonia) b. gamopatias monoclonais: i) Benigna ii) Malignas c. Outras condições

Anemia imuno-hemolítica primária

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTO-IMUNE IDIOPÁTICA — nesta condição a sobrevivência dos eritrócitos é comprometida por um fator sérico anormal, cuja etiologia não é possível demonstrar. Com frequência há uma história prévia de infecção branda (viral?). É uma doença que afeta todas as idades, sem distinção de raça ou sexo (Dacie).

Em alguns pacientes a doença tem início muito insidioso, e a única queixa e achados clínicos podem ser os habitualmente observados numa anemia mode-

rada de qualquer etiologia. Em outros pacientes, afetados por uma forma mais grave da condição, as queixas em geral são mais enfatizadas, mas também se referem à anemia. Nestes casos em geral já se observa a presença de icterícia, que, entretanto, é raramente referida pelos pacientes, seja como queixa isolada ou associada a outros sintomas. Nas formas mais graves, o começo pode ser súbito e brutal, determinando intensa desglobulização, icterícia acompanhada de febre, e por vezes coma e choque, como o autor teve oportuni-

dade de ver em um caso. Este tipo de início é mais comum nas crianças e nos jovens e já foi denominado como anemia de Lederer. A evolução dos casos é igualmente variável: alguns pacientes apresentam uma forma crônica, de evolução larvada. Outros intercalam períodos de remissão aparentemente espontâneas com fases de crises mais ou menos intensas. Por isto, qualquer tentativa de prever o curso da doença quando se depara com um novo caso é inteiramente aleatória, sendo característico da doença este curso imprevisível.

O *exame físico* — os achados variam com a intensidade da condição. Nos casos com a exteriorização habitual, que se poderia chamar de média, o paciente vem ao exame clínico pálido e subictérico. Em geral, devido à instalação mais ou menos rápida da anemia, não há uma boa compensação circulatória e os sinais hipercinéticos estão quase sempre presentes. A insuficiência cardíaca é, no entanto, rara, sendo somente vista em casos extremamente graves ou em pessoas idosas, com patologia miocárdica associada. O baço é quase sempre francamente palpável, de consistência aumentada (Plancha X-A). Porém, o achado de grande esplenomegalia de consistência muito dura deve sempre conduzir o diagnóstico para as formas secundárias, ou para o fato de que talvez não se trate de anemia hemolítica adquirida, mas sim, congênita, de longa duração, como se pode ver em alguns casos de esferocitose familiar tardiamente diagnosticados. O fígado apresenta-se em geral moderadamente aumentado, sem outros sinais particulares. A urina é escura, mas não mancha a roupa, exceto nos casos com hemólise brutal e hemoglobinemias, que podem, por isto, simular clinicamente icterícias colúricas. As fezes são escuras devido ao aumento do urobilinogênio fecal.

O *exame do sangue* revela uma anemia normocítica em geral acentuada. Por vezes há discreta macrocitose, dependente do nível elevado de reticulócitos. Os esfregaços revelam (Plancha X-A) um grau intenso de anisocitose, com

presença de numerosos esferócitos, geralmente de tipo micro-esferocítico, com diâmetro de menos de 5 micra. Estas células contrastam nas preparações com os grandes reticulócitos, com 9 a 10 micra de diâmetro, com sua coloração policromática laranja-azulada. São igualmente vistos um certo número de pequenos esquizócitos. Em raros casos os eritrócitos podem se apresentar auto-aglutinados nos esfregaços, o que indica a presença também de aglutininas "completas" de frio (do tipo IgM). O número de reticulócitos é em geral muito elevado, podendo, em certos casos, atingir mais de 50%. A eritroblastemia não é freqüente, e no paciente com baço só é vista em casos de extrema hipóxia. Nos indivíduos esplenectomizados sua presença é usual no decurso de crises hemolíticas. Geralmente há leucocitose, com neutrofilia. Em alguns casos, porém, existe uma leucopenia de natureza imunológica associada. As plaquetas também se encontram elevadas, fazendo parte da resposta geral da medula ao estímulo hemolítico. Em certos casos coexiste, porém, trombocitopenia imunológica, cujas cifras podem cair a níveis tão baixos que a exteriorização prevalente destes casos pode ser purpúrica. Esta condição é denominada eponimicamente *síndrome de Evans*.

O estudo bioquímico revela em geral um aumento da bilirrubina com predomínio de fração indireta, cujas cifras são muito variáveis. O ferro sérico encontra-se geralmente elevado, com um elevado índice de saturação da transferrina. Mas tanto a bilirrubina quanto o ferro sérico constituem elementos em "trânsito" pelo plasma, e seus níveis podem ser afetados por outros fatores, como os níveis de depósito de ferro da medula ou a capacidade hepática de eliminar o pigmento biliar, a qual pode ser comprometida pela hipóxia. As haptoglobinas geralmente encontram-se em níveis normais, exceto nos raros casos de franca hemólise intravascular.

O teste de Coombs positivo é essencial para o diagnóstico. É do tipo "direto" e "quente", ou seja, é de modalidade IgG, revelando que os eritrócitos

estão revestidos desta imunoglobulina. A negatividade do teste de Coombs em caso que apresente todas as feições clínicas de anemia hemolítica auto-imune deve-se, na maioria das vezes, ao uso de um soro tecnicamente deficiente. As outras investigações, com meios macromoleculares ou com o uso de fermentos proteolíticos, fornecem informações subsidiárias.

O tratamento é efetuado com prednisona, na dose de 1 a 1,5 mg por quilo de peso, nas 24 horas (Degos e cols.). Na experiência do autor, doses mais elevadas aumentam muito a incidência de complicações devidas ao medicamento sem um acréscimo compensador de sua atividade terapêutica. O paciente deve receber a necessária suplementação de potássio e proteção gástrica com antiácidos. Na imensa maioria dos casos há uma resposta favorável em poucos dias, e, no fim de algumas semanas, há normalização do quadro clínico e hematológico. (Figura 10.3) Procede-se à redução gradual do glicocorticóide até o momento em que reaparecem sinais discretos de hiper-hemólise. Se isto surge com doses ainda elevadas de corticóides, ou seja, 20 ou mais mg por dia, há indicação para esplenectomia precoce. Se o paciente necessita doses relativamente baixas de prednisona para manter sua condição controlada (ou seja, cerca de 10 ou menos mg de prednisona por dia) a medicação é mantida e o paciente observado. Se apresenta recidivas hemolíticas importantes, há indicação para esplenec-

tomia. Nestes casos é conveniente preceder esta indicação por uma investigação do local preferencial da destruição dos eritrócitos com rádio-cromo (Veeger e cols.). Os eritrócitos do paciente são marcados com este rádio-isótopo e desnaturados pelo calor. Após a reinfusão procede-se à captação em área esplênica e hepática. A prevalência da destruição pelo baço constitui um dado auxiliar precioso na indicação de sua remoção. A recidiva após a esplenectomia representa um problema mais difícil. Em geral é controlada com o uso do corticóide mais um agente imuno-supressor, que pode ser azotioprina (Hitzig e Massino) ou a ciclofosfamida. Na experiência do autor, estes pacientes que necessitam medicação tão ativa após a esplenectomia não apresentam uma evolução satisfatória. Em geral os casos cuja evolução é satisfatória são controlados apenas com pequenas doses de corticóide ou somente com a esplenectomia, persistindo um ligeiro grau de hemólise compensado pela medula e sem tradução clínica apreciável. Estes pacientes podem, ao fim de alguns anos, não mais necessitam de corticóides, e a doença espontaneamente apresentar um curso autolimitado. Mas, infelizmente, esta não é a regra geral, e quando se analisam as grandes estatísticas, vê-se que anemia hemolítica auto-imune idiopática por anticorpos quentes é uma doença grave, de prognóstico sempre reservado (Degos e cols.).

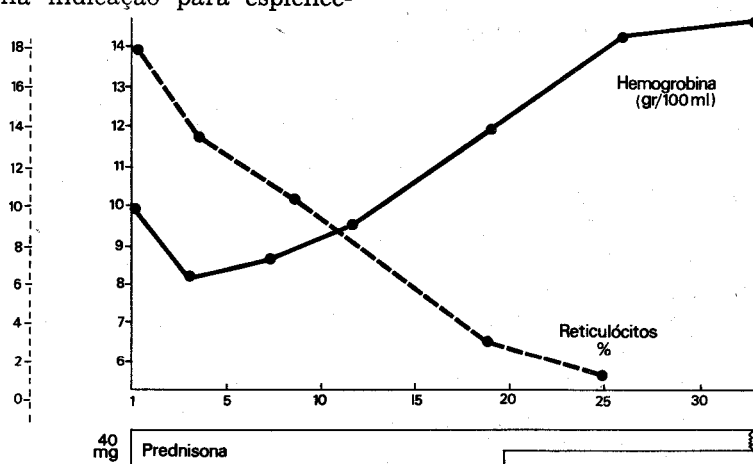


Figura 10.3 — Gráfico da evolução de caso de anemia hemolítica auto-imune idiopática, por anticorpos quentes, tratado com prednisona: verifica-se a queda da cifra de reticulócitos, ao mesmo tempo que se processa a correção da cifra de hemoglobina.

Anemias imuno-hemolíticas secundárias Anemias hemolíticas induzidas por drogas

1) *Tipo Stibophen* — Este medicamento, conhecido em nosso meio como “Fuadina”, foi a primeira droga responsabilizada pelo desencadeamento de uma anemia hemolítica imunológica (Harris, 1954). Posteriormente, um mecanismo semelhante foi observado com outras drogas, tais como a quinidina, o quinino, o ácido para-amino-salicílico e a fenacetina. Neste tipo de reação hemolítica o eritrócito parece não tomar parte direta na formação de anticorpos e é destruído como um “espectador inocente”. Há evidência de que o medicamento forma complexos com proteínas do plasma, e estes complexos funcionam como antígenos. O anticorpo, geralmente de natureza IgM, reage com este complexo,

e o produto final vai-se depositar na membrana eritrocitária, ativando o complemento neste processo e determinando a destruição do eritrócito (reação imunológica do tipo III). O teste de Coombs do tipo IgG é negativo e o do tipo C3 caracteristicamente positivo. Esta modalidade de reação determina hemólise brusca, com hemoglobinemia e hemoglobinúria. Na maioria dos casos somente os eritrócitos são afetados, porém em alguns casos há destruição simultânea das plaquetas. A dose de medicamento necessária para desencadear a síndrome não é necessariamente elevada. A ocorrência de insuficiência renal é freqüente nestes casos (Garraty). O mecanismo da hemólise encontra-se representado na figura 10.4.

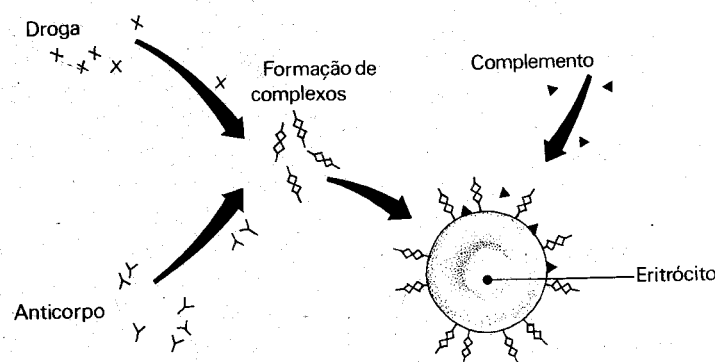


Figura 10.4 — Mecanismo de revestimento dos eritrócitos por complexo imune e complemento, determinando teste de antiglobulina positivo (teste de Coombs), devido ao complemento. Mecanismo de ação de drogas como o Stibophen e a fenacetina (segundo Garraty, op. cit.)

2) *Tipo penicilina* — neste tipo de hemólise o medicamento toma parte ativa na produção de anticorpos. A penicilina, agindo como um hapteno, prende-se firmemente a um componente da membrana eritrocitária, e em consequência disto surge um anticorpo. A administração de grandes quantidades de penicilina faz com que um número elevado de eritrócitos sejam “revestidos” com este hapteno, desencadeando a produção de anticorpos que, ao atingir um determinado ponto, vai desencadear uma anemia hemolítica, com sua gradual tra-

dução clínica. Por isto, em geral o início da síndrome hemolítica não é tão agudo nestes pacientes quanto nos do grupo anterior, do qual difere também por necessitar doses elevadas do medicamento para o seu desencadeamento: em todos os casos relatados, os pacientes vinham recebendo 10 ou mais milhões de penicilina, por prazo não inferior a uma semana. O anticorpo gerado é principalmente do tipo IgG, havendo uma pequena participação do tipo IgM. O teste de Coombs IgG é fortemente positivo e o teste do tipo C3 é negativo ou muito

fraco. Cessando a administração da penicilina a condição começa a regredir, embora possa persistir clinicamente com

intensidade decrescente por algumas semanas. O mecanismo deste tipo de hemólise está representado na figura 10.5.

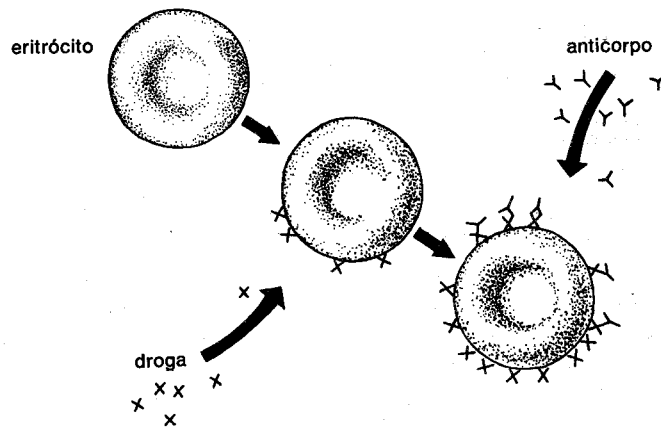


Figura 10.5 — Mecanismo do aparecimento do teste de Coombs positivo na anemia hemolítica causada pelas penicilinas. De acordo com Garraty, op. cit.

3) *Tipo cefalotina* — um teste positivo de Coombs do tipo IgG é observado em 2/3 dos indivíduos tratados com cefalotina (Keflin) e em um número menor dos medicados com cefaloridina. O teste é precocemente positivo e não depende de exposições prévias à droga. Ao que tudo

indica não há um mecanismo imune envolvido, e, em geral, não há qualquer fenômeno clínico e os pacientes não desenvolvem anemia. A importância do fato reside apenas na possibilidade de confusões geradas pela presença do teste positivo nestes pacientes. (Figura 10.6)

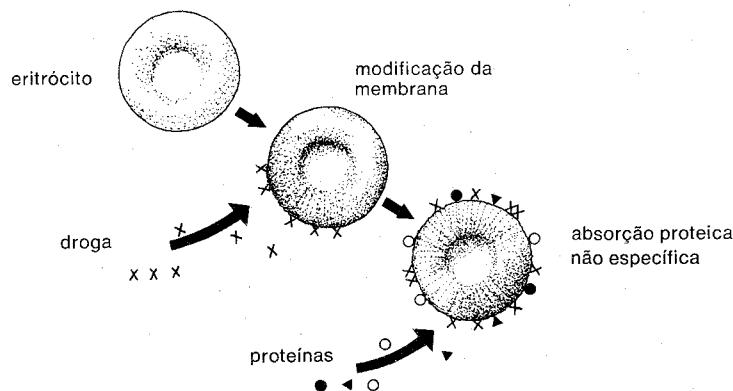


Figura 10.6 — Mecanismo possível de desenvolvimento do teste de Coombs direto causado pelas cefalosporinas. De acordo com Garraty, op. cit.

4) *Tipo metil-dopa* — este agente anti-hipertensivo, denominado comercialmente "Aldomet", determina um teste de Coombs do tipo IgG em 10 a 30% dos pacientes que o utilizam por um prazo mínimo de três a seis meses (Worlledge e cols.). A incidência do teste positivo

varia diretamente com a duração e a dosagem do tratamento. O anticorpo exibe especificidade anti-Rh, mas tem algumas propriedades físico-químicas que o permitem diferenciar dos anticorpos habitualmente encontrados nas formas idiopáticas das anemias hemolíticas

adquiridas. A despeito da frequência com que é encontrado o teste de Coombs positivo, apenas 1 a 2% destes pacientes apresentam as manifestações clínicas da anemia hemolítica. Após a suspensão do medicamento a condição é corrigida, mas o teste positivo pode persistir por muitos meses e até anos. O mecanismo desta condição é inteiramente obscuro.

Anemias hemolíticas induzidas por infecções — a presença de infecções crônicas ou agudas pode desencadear anemias imuno-hemolíticas, tanto do tipo IgG como IgM. A mais conhecida pertence à esta última categoria. Trata-se da anemia hemolítica por anticorpos frios, conseqüente à pneumonia atípica cujo agente etiológico é o *Mycoplasma pneumoniae*. É uma complicação rara desta infecção e caracteriza-se clinicamente por uma anemia de instalação aguda, com sinais de hemólise intravascular que determina por vezes até hemoglobinúria. O diagnóstico é efetuado pelo aspecto radiológico pulmonar, demonstração do agente infeccioso e presença de um título elevado de aglutininas de frio. O título cai espontaneamente junto com o quadro pneumônico e a síndrome geralmente desaparece em poucas semanas.

Os episódios de anemia hemolítica secundários a viroses são vistos principalmente na infância (Zuelzer e cols.). São em geral do tipo IgG, isto é, com presença de anticorpos quentes e incompletos. As viroses que com mais frequência determinam a síndrome são a influenza, os vírus Coxsackie, o sarampo, a varicela, o vírus da doença da inclusão citomegálica, da mononucleose infectuosa e de encefalites. O quadro clínico é semelhante ao da forma idiopática, mas em geral tem uma evolução autolimitada. O diagnóstico da complicação hematológica é efetuado pela presença de uma anemia hemolítica com testes de Coombs do tipo IgG positivo. A resposta aos glicocorticóides geralmente é satisfatória, e o prognóstico depende da condição básica. Ocasionalmente também são vistos casos de infecções virais determinando crises hemolíticas,

com presença de aglutininas de frio, de tipo IgM.

Anemia hemolítica nas collagenoses — o lupus eritematoso disseminado e, em grau menor, a artrite reumatóide são causas frequentes do desencadeamento de uma anemia hemolítica imunológica. O mecanismo é obscuro e pode ser relacionado à antigenicidade dependente da liberação de ácidos nucléicos, com possível coparticipação viral. Em geral o anticorpo eritrocitário é do tipo IgG. As células são revestidas por IgG, ou podem conter também C3. A evolução clínica é inteiramente semelhante à das formas idiopáticas, com exceção dos fenômenos próprios do lupus.* Quando estes inexistem, ou são de pequena expressividade, o quadro pode ser erroneamente conduzido como de forma primária, até que a nefrite lúpica ou outra complicação própria da collagenose mostre a verdadeira natureza da afecção. O tratamento basicamente é efetuado com glicocorticóides e imuno-suppressores. Em casos de hemólise incontrolável por estes meios pode ser indicada a esplenectomia, que não deve provocar receios, como já foi aventado. Não é raro que o exame histopatológico do baço, de suposta anemia hemolítica autoimune idiopática, revele a natureza lúpica do caso.

Anemias hemolíticas em condições malignas — as condições linfoproliferativas podem determinar o aparecimento de um quadro de anemia hemolítica autoimune, de evolução semelhante à verificada nas formas auto-imunes idiopáticas (Jones). Os casos são em geral com anticorpos do tipo IgG, predominando a hemólise extravascular, e o quadro clínico de anemia hemolítica crônica, com esferocitose e esplenomegalia. O teste de Coombs do tipo IgG é positivo. O tratamento em princípio é o da doença fundamental, em cujos esquemas poliquimioterápicos estão sempre incluídos os corticoesteróides e os imuno-suppressores. Nos casos com esplenomegalia prevalente e hemólise de difícil controle está indicada a esplenectomia. Como nos casos de lupus, por vezes casos de anemias hemolíticas supostamente idiopáticas têm

sua verdadeira natureza linfomatosa comprovada pela histopatologia do baço. Em ordem de frequência, as condições linfoproliferativas que determinam anemias hemolíticas imunológicas são: a leucemia linfocítica crônica, o linfoma linfocítico e a doença de Hodgkin. Estas condições podem acompanhar-se, menos frequentemente, de anemia hemolítica com anticorpos completos de frio, do tipo IgM. Em alguns casos são vistas associações dos dois tipos simultaneamente, IgG e IgM. As anemias hemolíticas das gamopatias malignas serão discutidas no próximo tópico.

Outros tipos de neoplasias, como os carcinomas, podem também, em raros casos, determinar anemias hemolíticas de tipo imunológico.

Anemias hemolíticas em condições com deficiência imunológica — em alguns raros casos de deficiência congênita imunológica têm sido descritos casos de anemias hemolíticas autoimunes. Os anticorpos encontrados nestes casos são extremamente pouco usuais, como os de tipo anti-N ou anti-LW. Estes casos têm

pouca importância clínica, por sua raridade. Mas são extremamente importantes para elucidar estas obscuras condições autoimunes, trazendo alguma luz sobre o mecanismo do auto-reconhecimento imunológico (Robbins e cols.).

Anemias hemolíticas por anticorpos frios

A forma sintomática desencadeada por infecções já foi discutida no tópico anterior. Restam discutir duas condições: as formas idiopáticas e as secundárias às gamopatias, de tipo monoclonal benigno ou maligno.

A forma idiopática determina a *doença de hemaglutininas de frio* (Schuboth), na qual o soro possui um alto título de aglutininas de frio com uma atividade hemolítica máxima na faixa térmica de 20° a 30° C (figura 10.7). A sintomatologia clínica é traduzida pela seguinte tríade: 1) palidez e acrocianose nas orelhas, ponta do nariz, dedos e pés, quando há exposição a baixas temperaturas, havendo rápida recuperação com o aquecimento. Estes sinais são ocasionados pelo bloqueio da microcirculação acral pela auto-aglutinação dos eritrócitos pelo frio, determinando estase local;

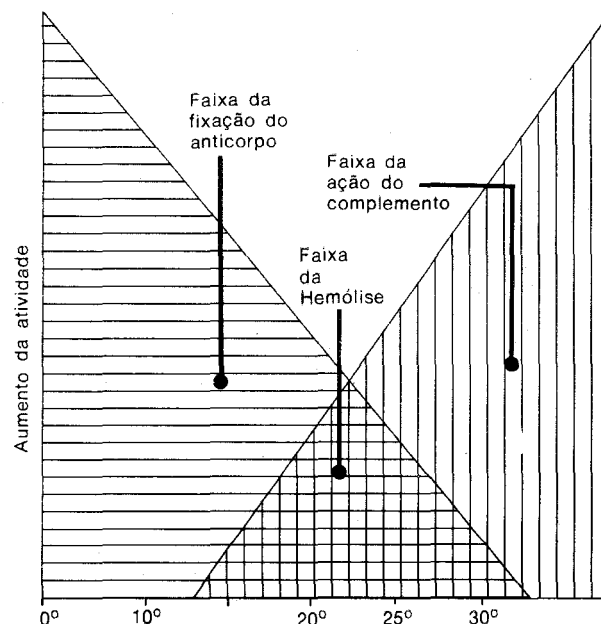


Figura 10.7 — Esquema da combinação das faixas de atuação dos anticorpos e do complemento, de acordo com a temperatura, na doença de aglutininas de frio. De acordo com Schuboth, op. cit.

2) um grau maior ou menor de anemia hemolítica, que ocorre nos locais do organismo expostos ao frio, devido à atividade hemolítica das aglutininas de frio; 3) ataques de hemoglobinúria induzidas pelo frio, refletindo os episódios de hemólise intravascular mais graves que sucedem às exposições mais prolongadas a temperaturas muito baixas. Como se vê, toda esta sintomatologia é altamente dependente de condições climáticas próprias de países frios. Em regiões tropicais, como a em que reside o autor, a condição não se exterioriza clinicamente, ficando apenas em estado latente.

A condição não deve ser confundida com a hemoglobinúria paroxística de frio, de Donath-Landsteiner, e as manifestações circulatórias isquêmicas da doença de Raynaud.

A segunda condição refere-se ao problema das *gamopatias*. Como será discutido no capítulo XX, as condições linfoproliferativas por linfócitos B dão origem por vezes a níveis séricos elevados de proteínas macromoleculares do tipo IgM. O paradigma destas condições é a *doença de Waldenström*, mas o mesmo pode ocorrer em raros casos de mieloma múltiplo do tipo IgM. Igualmente foi descrita, pelo próprio Waldenström, a presença em indivíduos idosos de gamopatias monoclonais sem doença maligna subjacente. Estes casos foram denominados "*gamopatia monoclonal benigna*" e também podem ser do tipo IgM. Todas estas condições podem determinar (e o fazem com frequência) anemias hemolíticas imunológicas do tipo IgM dependentes, isto é, com presença de aglutininas "completas" e com atividade máxima em temperaturas abaixo de 37°C.

A hemoglobinúria paroxística noturna

Como já foi dito, esta condição é discutida em conjunto com as anemias imuno-hemolíticas apenas por motivos didáticos, visando o problema de seu diagnóstico diferencial com outras hemoglobinúrias imunológicas. Pois, na realidade, esta enfermidade não reconhece um mecanismo imunológico e deve-se a um defeito ainda obscuro da membra-

na do eritrócito. O mecanismo imunológico só intervém através do complemento para desencadear a destruição final do eritrócito. Trata-se do único exemplo conhecido de anemia hemolítica globular adquirida.

Clinicamente trata-se de uma condição proteiforme, pois tanto pode determinar um quadro de crises hemolíticas que se desencadeiam durante o sono, traduzindo-se por grave hemólise intravascular com hemoglobinúria matinal, como pode exteriorizar-se por um quadro aplástico ou hipoplástico, com medula vazia e pancitopenia periférica. O exame clínico destes pacientes é inteiramente negativo, exceto pela palidez e subicterícia. Caracteristicamente não há esplenomegalia. As crises hemolíticas acompanham-se em geral de crises dolorosas abdominais, que quase sempre conduzem o clínico para a investigação de condições hepato-biliares. Esta impressão é reforçada pela história de emissão de urinas escuras, que mancham as roupas, o que é atribuído, como é usual, à colúria. Na experiência do autor, em cinco casos da condição, jamais o paciente referiu espontaneamente à emissão matinal de urina escura e ao seu clareamento durante o dia. Esta questão, básica para o diagnóstico, deve ser inquerida pelo médico, que só poderá fazê-lo caso suspeite da presença da condição, o que geralmente também não acontece. Por tudo isto, os casos vêm às mãos do hematologista com diagnóstico de "hepatite crônica" com anemia, "epilepsia abdominal com anemia por anti-convulsivantes", e assim por diante. O tempo que medeia entre o diagnóstico e os primeiros sintomas podem ser de até 7 anos, conforme salienta Dacie e já foi visto pelo autor em duas oportunidades.

A investigação hematológica também é muitas vezes desconcertante. A anemia é do tipo normocrômico e normocítico, e muitas vezes não há sinal de hiper-regeneração medular, pois, como foi dito, são frequentes as crises de hipoplasia medular. Assim, os reticulócitos podem ser encontrados em número normal ou baixo, e o caso é considerado como "não hemolítico" por este simples

mas divulgado critério. Pode também haver leucopenia e trombocitopenia, por vezes severas, determinando uma evolução análoga à das aplasias medulares (Gardner e Blum), como o autor teve oportunidade de acompanhar num caso que evoluiu para a agranulocitose e sepsis terminal. Estes quadros pancitopênicos são vistos com mais frequência em pacientes de raça israelita. A medula óssea pode, ou apresentar a hiperplasia eritropoiética comum às anemias hemolíticas, ou ser hipo, ou mesmo acelular (Dacie e Lewis). O estudo da coagulação sanguínea pode demonstrar a baixa de alguns fatores, possivelmente relacionada com a presença de uma coagulação intravascular disseminada crônica provocada pela atividade tromboplástica das hemácias hemolisadas. As haptoglobinas são caracteristicamente baixas, assim como as hemopexinas. O teste da para-albumina de Schumm é positivo. O ferro sérico, ao contrário do que se observa habitualmente nas anemias hemolíticas, é baixo, com uma concentração de transferrina igualmente baixa. Isto deve-se à permanente hemosiderinúria, que termina por levar à exspoliação do ferro. A coloração do sedimento urinário pelo azul da Prússia é positiva. O *diagnóstico* é efetuado pela presença de hemolisinas ácidas, demonstrada pelo teste de Ham ou pela positividade do teste da sacarose (Hansen). Não há *tratamento* para a condição. Quando a anemia cai a níveis tais que seja imprescindível efetuar reposição transfusional, deve-se tomar extrema cautela e injetar apenas eritrócitos lavados, pois a transfusão de sangue total pode desencadear grave crise (Dacie). Também o ferro pode provocar crises nestes pacientes (Ross e Gutterman). O uso de anticoagulantes já foi tentado sem sucesso. A administração de dextran parece, em certos casos, beneficiar o paciente em crise de dor abdominal. A evolução é muito variável: alguns casos evoluem de modo crônico e compatível com uma vida limitada, porém suportável. Outros têm crises de dores muito frequentes e a qualidade de vida torna-se realmente má. Finalmente, alguns casos evoluem de forma muito gra-

ve e os pacientes podem falecer com fenômenos tromboembólicos ou em crise aplástica. Em raros pacientes, como em um acompanhado pelo autor há mais de 20 anos, a doença torna-se cada vez mais frusta e a vida retorna ao normal, com correção da anemia. Contudo, o teste de Ham persiste sempre positivo.

Os eritrócitos do portador desta condição apresentam uma sobrevida encurtada quando transfundidos a pacientes normais, o que demonstra o caráter globular da condição. Entretanto, as hemácias apresentam uma sobrevida desigual, como provou Dacie, em 1966, havendo mais de uma população de células, umas mais e outras menos afetadas. As células que apresentam uma sobrevida encurtada são denominadas "células-complemento-sensíveis"; as outras são denominadas células "complemento-resistentes". Estas células complemento-sensíveis são facilmente lisadas em meio ácido ou de baixa força iônica, como as soluções de sacarose. O mecanismo e a seqüência como estas células são lisadas pelo complemento ainda é objeto de investigação. Também o motivo porque a hemólise se processa in vivo durante o sono ainda é totalmente obscuro. A crença de que haja uma queda do pH plasmático durante o sono, com lise celular consequente, é popular, mas não consubstanciada por fatos científicos.

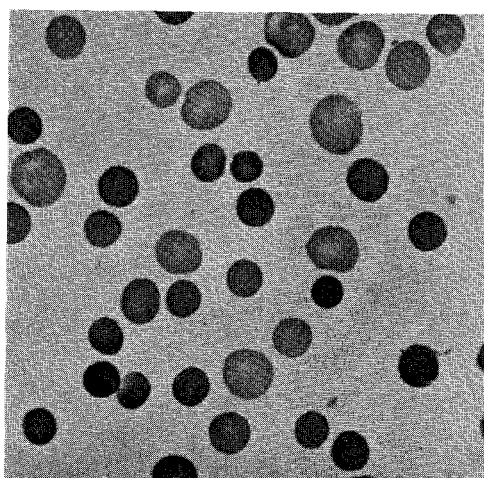
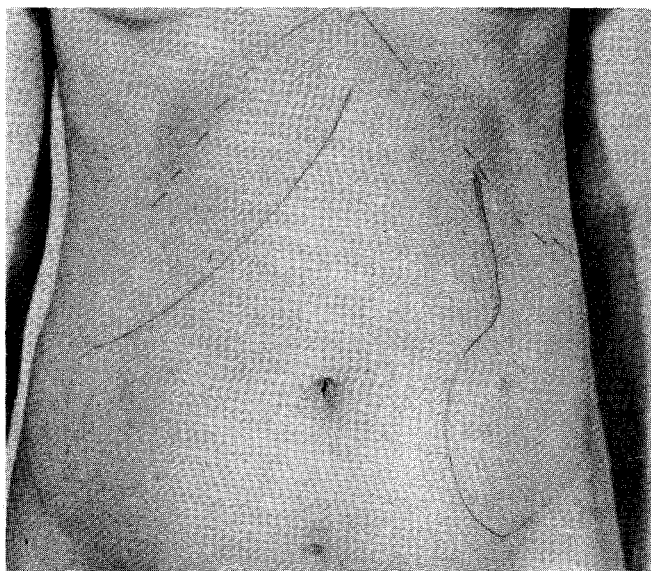
Outros aspectos importantes, como a crise aplástica, a leucopenia e a trombocitopenia, observados em alguns casos de hemoglobinúria paroxística noturna, ainda esperam também por esclarecimentos. Um achado de extrema importância foi a demonstração de que alguns destes casos podem evoluir para a leucemia aguda (Holden e Lichtman, 1969). Como em alguns casos de doença mieloproliferativa, o teste da sacarose é positivo (Hansen e Killman, 1970). É possível que a transformação que determina a mutação da membrana eritrocitária na hemoglobinúria paroxística noturna seja um dos aspectos mutagênicos dos estados pré-leucêmicos (Holden e Lichtman). A existência de uma população afetada e outra normal favorece esta hipótese (Oni e cols.).

Referências bibliográficas

- Abramson, N.: Immuno-hemolytic anemia, in Nathan, D.G. e Oski, F.A.: Hematology of Infancy and Childhood, Saunders Ed., Philadelphia, 1974. Páginas 262-279.
- Alexander, J.W. e Good, R.A.: Immunobiology for surgeons. Saunders Ed., Philadelphia, 1970.
- Coombs, R.R.A., Mourant, A.E. e Race, R.R.: A new test for the detection of weak and "incomplete" Rh agglutinins". British J. Exper. Pathol. 26: 255, 1945.
- Dacie, J.V.: Autoimmune hemolytic anemia. Arch. Inter. Med. 135: 1293, 1975.
- Dacie, J.V.: The haemolytic anemias, J. & A. Churchill Ed. London, 1962. (Part II — The auto-immune haemolytic anaemias).
- Garraty, G. e P. Petz, L.D.: Drug-induced immune hemolytic anemia. Amer. J. Med. 58: 338, 1975.
- Habibi, B. et al: Autoimmune hemolytic anemia in children. A review of 80 cases. Am. J. Med. 56: 61, 1974.
- Haeym, G., Leçons sur les maladies du sang. Masson Ed., Paris, 1900.
- Hansen, N.N. e Kilmann, S.A.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in myelofibrosis. Blood, 36: 428, 1970.
- Hitzig, W.H. e Massino L.: Treatment of autoimmune hemolytic anemia in children with azothiaprime (Imuran). Blood 28: 840, 1966.
- Holden, D. e Lichtman, H.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with acute leukemia. Blood 33: 283, 1969.
- Merklen, F.P., Bertaux, P. e Moulias, R.: Précis d'Immunologie, Heures de France Ed., Paris, 1973.
- Morton, J.A. e Pickles, M.M.: The proteolytic enzyme test in the detection of incomplete antibodies. J. Clin. Path. 4: 189, 1951.
- Pirofsky, B.: Autoimmunization and the Autoimmune Hemolytic Anemias. Williams and Wilkins, Baltimore, 1969.
- Robbins, J.B.: et al: Autoimmune hemolytic anemia in a child with congenital X-linked hypogammaglobulinemia. New Eng. J. Med. 280: 75, 1969.
- Schuboth, H.: The cold hemagglutinin disease. Seminars in Hematology, 3: 27, 1966.
- Schwartz, R.S. e Costea, N.: Autoimmune hemolytic anemia: clinical correlations and biological implications. Seminars in Hematology, 3: 2, 1966.
- Sussman, L.N. (Chairman): Hemolytic anemia: A Symposium. Bull. N. York Acad. Med. 46: (Nº 6), 1970.
- Veeger, W. et al: The value of the determination of the site of red cell sequestration in hemolytic anemia as a prediction test for splenectomy. Acta Med. Scand. 171: 507, 1962.
- Worledge, S.M. Cartairs, K.C. e Dacie, J.V.: Autoimmune haemolytic anaemia associated with alpha-methyldopa therapy. Lancet 11: 135, 1966.
- Zuelzer, W.W. et al: Autoimmune hemolytic anemia: natural history and viral-immunologic interactions in childhood. Amer. J. Med. 49: 80, 1970.

Hemoglobinúria paroxística noturna: Referências bibliográficas

- Dacie, J.V. e Lewis, S.M.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, clinical manifestations, hematology and nature of the disease. Series Haemat. 5: 3, 1972.
- Dacie, J.V.: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Proc. Royal Soc. Med. 56: 587, 1963.
- Gardner, F.H. e Blum, S.F.: Aplastic anemia in P.N.H. Mechanisms and therapy. Seminars Hemat. 4: 250, 1967.
- Hamsen, N.E.: The sucrose hemolysis test in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Acta Med. Scand. 184: 543, 1968.
- Ham, T.H.: Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. New Engl. J. Med. 217: 915, 1937.
- Holden, D. e Lichtman, H.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with acute leukemia. Blood 33: 283, 1969.
- Oni, S.B. et al: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Evidence for monoclonal origin of abnormal red cells. Blood 36: 145, 1970.
- Rosse, W.F. e Gutterman, L.A.: The effect of iron therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 36: 559, 1970.

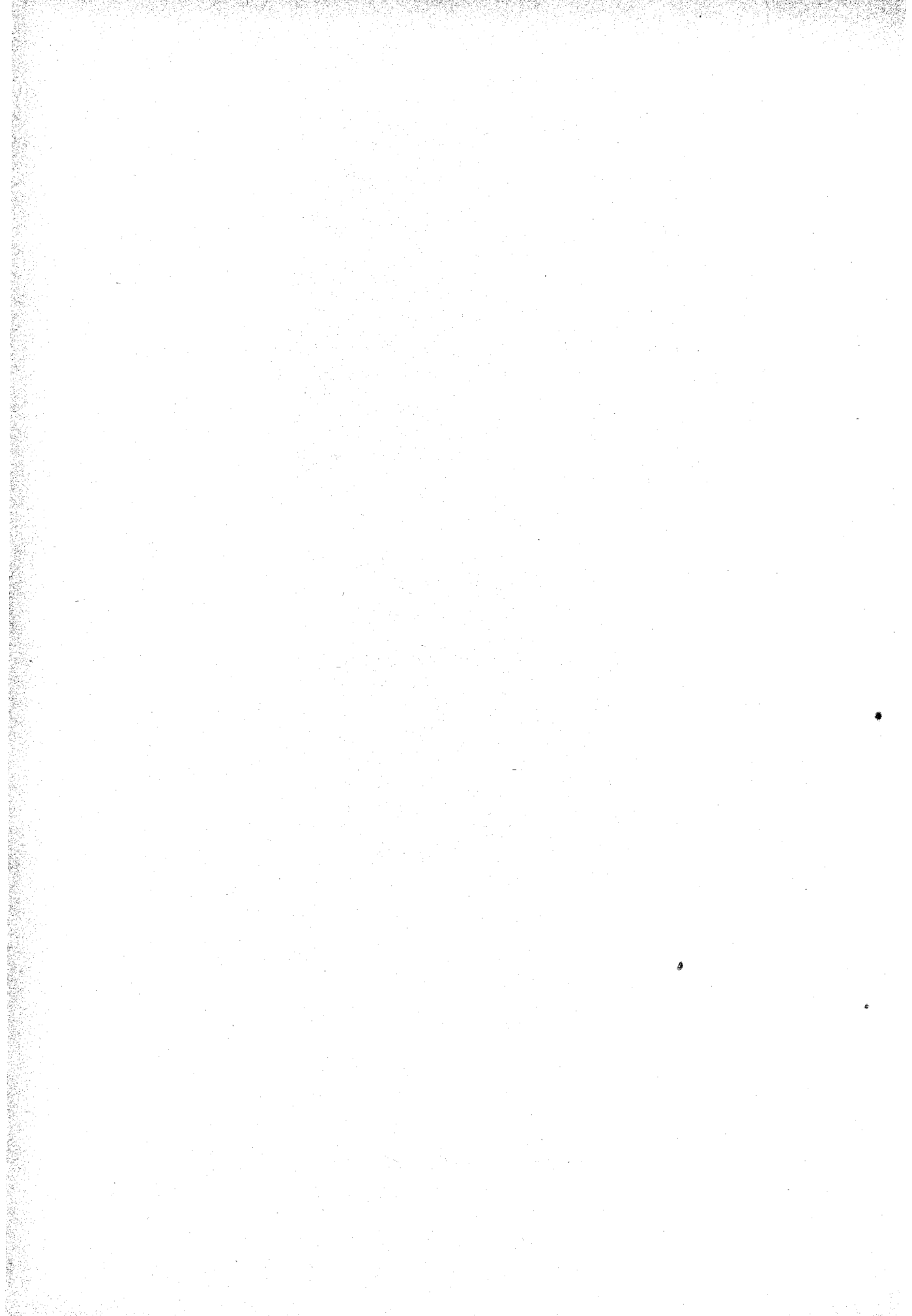


Plancha X

Figura 1 — Fotografia do abdomen de paciente portadora de anemia hemolítica auto-imune idiopática, por anticorpos quentes, com acentuada hepatoesplenomegalia. A esplenomegalia, no presente caso, é mais acentuada do que se observa habitualmente na condição. Compensação do quadro clínico-hematológico com prednisona e recaída após

tentativa de reduzir a dose, tendo sido indicada a esplenectomia.

Figura 2 — Sangue periférico em anemia hemolítica auto-imune por anticorpos quentes: presença de numerosos esferócitos e algumas hemácias volumosas (reticulócitos). Obj. 100 HI — oc. 10 x. Col. MGG.



Capítulo XI

Anemias aplásticas e diseritropoiéticas

Coube a Erlich, em 1888, o mérito de haver descrito o primeiro caso de anemia aplástica. Este notável pesquisador teve a oportunidade de acompanhar o caso de uma paciente de 21 anos, que faleceu em 30 dias. Sua enfermidade caracterizava-se por hemorragias disseminadas, ulcerações e linfadenopatia. O estudo do sangue revelou intensa anemia com ausência de reticulócitos e leucopenia com 200 glóbulos brancos por mm³. Na autópsia, tal como fora previsto por Erlich, a medula óssea obtida no fêmur apresentava degeneração gorda. Mas coube a Chauffard, em 1904, utilizar pela primeira vez a expressão “anemia aplástica” ao designar um caso semelhante, expressão esta que mantém-se até a atualidade. Na verdade, a designação da condição como “anemia” é uma impropriedade de linguagem, pois trata-se efetivamente de uma panmielose, isto é, de uma condição que afeta toda a medula óssea e não somente a série eritropoiética. Na realidade, anemias aplásticas em sentido estrito seriam os raros casos de aplasia seletiva da eritropoiese, denominados atualmente de “anemias aplásticas puras”. Mas, como o termo

“anemia aplástica” no sentido de “aplasia da medula óssea” foi consagrado pelo uso, será mantido nesta exposição.

Além das anemias aplásticas ou hipoplásticas, nas quais há uma lesão anatômica, com destruição completa ou parcial do parenquima medular, será discutido neste capítulo o problema das anemias por disfunção da medula óssea por mecanismos não esclarecidos. Trata-se de um grupo de afecções imperfeitamente conhecidas, que se caracterizam por uma insuficiência medular global ou parcial. Esta insuficiência leva a medula, apesar de anatomicamente preservada, a um grau tão marcado de deficiência funcional, que a evolução clínica destes casos pode ser superponível a das aplasias verdadeiras da medula. Por isto alguns autores classificam estes casos na mesma rubrica, referindo-se a esta entidade como “aplasias funcionais da medula óssea”. Esta expressão, fisiologicamente incorreta, parece ter trazido mais dúvidas que progressos ao conhecimento da questão. Por isto, no presente capítulo, serão utilizadas duas designações, correspondentes aos seguintes conceitos: 1) anemias aplásticas ou hipoplásticas —

insuficiência global ou parcial da hematopoiese, com lesão anatômica da medula óssea; 2) anemia diseritropoiética ou anemia por disfunção medular — insuficiência medular global ou parcial, sem lesão anatômica da medula óssea. Este último grupo tem recebido inúmeras designações: anemia refratária (Bomford e Rhoads), insuficiência medular crônica (Loeb e Moore), anemia adinâmica (Dameshek), etc., todas mais ou menos insatisfatórias. Do ponto de vista eritrocínético atual, estas condições devem ser enquadradas no grupo das anemias hipoproliferativas. As formas com aplasia medular devem-se a uma deficiência hemocitopoiética total. As formas com a medula anatomicamente conservada devem-se a uma deficiência da eritropoiese efetiva (ver capítulos sobre eritrocinese).

Este grupo de afecções apresenta alguns caracteres em comum: 1) são afecções infrequentes; 2) algumas delas são das condições mais obscuras, entre as hemopatias; 3) geralmente, embora nem sempre, têm um prognóstico muito sombrio. Este último fato, entretanto, não deve levar a uma atitude de negativismo, pois os métodos terapêuticos atualmente disponíveis podem levar a uma recuperação parcial da medula óssea por vezes muito satisfatória. Por

isto, e também porque a possibilidade de condições que podem ser sanadas deve ser investigada, é essencial que se efetue um diagnóstico preciso da afecção e de seu agente etiológico, sempre que possível.

As anemias aplásticas estão classificadas sob um ponto de vista citológico e etiológico na Tabela XI-1. Serão abordadas em primeiro lugar neste capítulo, após o que será discutido o heterogêneo grupo das anemias diseritropoiéticas.

I - Anemias aplásticas

As anemias aplásticas representam um grupo de condições imperfeitamente conhecidas, caracterizadas pela seguinte tríade diagnóstica: 1) depleção celular da medula óssea, com sua substituição por tecido adiposo; 2) pancitopenia do sangue periférico; 3) incapacidade medular de remover o ferro do sangue, demonstrado pelos métodos radioisotópicos. Os dois últimos itens desta tríade são a consequência lógica do primeiro.

Deste grupo de afecções, as mais importantes são ocasionadas pelos agentes mielotóxicos. Por isto, as condições secundárias a estes agentes serão abordadas em primeiro lugar, após o que serão apresentadas brevemente as condições de etiologia desconhecida.

Tabela XI.1

Anemias aplásticas

1. Aplasias seletivas da eritropoiese ("anemias aplásticas puras").	a. Congênitas	anemia de Blackfan-Diamond.
	b. Adquiridas	associadas a timomas outras
2. Aplasias globais da medula óssea	a. Familiares	anemia de Fanconi
	b. Adquiridas	i) Agentes mielotóxicos: — Profissionais — Iatrogênicos — agentes químicos agentes físicos — Acidentais ii) Agentes infecciosos iii) De causa desconhecida ii) Secundárias a outras condições hematológicas — Hemoglobinúria paroxística noturna

**Anemias aplásticas ocasionadas por
agentes mielodepressores**

Este grupo pode ser dividido em duas classes principais: 1) as anemias aplásticas provocadas por agentes que regularmente causam depressão da medula óssea na dependência da dose administrada; 2) anemias aplásticas provocadas por agentes que determinam depressões da medula óssea de modo esporádico e não relacionado com a dose recebida. Estes agentes também diferem entre si na cronologia do aparecimento da aplasia: no primeiro grupo esta surge à medida que o medicamento é administrado, com uma correlação linear intoxicação/aplasia. No segundo caso, as aplasias ocorrem em prazo imprevisíveis após a administração do medicamento, podendo mediar até meses entre a administração e a ocorrência da síndrome aplástica.

Serão descritos, inicialmente, os diferentes agentes mielodepressores, apontando apenas algumas de suas particularidades clínicas, como no caso das irradiações ionizantes. Após a descrição destes agentes, será então descrita a clínica da anemia aplástica, que apresenta aspectos comuns, independentes até certo ponto do agente causal.

A — Agentes regularmente mielodepressores ("dose-dependentes") — neste grupo podem ser descritos três agentes principais: 1) as radiações ionizantes; 2) os agentes citostáticos utilizados para o tratamento de condições malignas; 3) o benzol, causa importante de aplasias medulares profissionais, sobretudo no passado.

1) *Radiações ionizantes* — as radiações ionizantes, que podem determinar aplasia da medula óssea de grau variável, podem depender de sua utilização terapêutica mal controlada, de acidentes com reatores nucleares ou na manipulação de radioisótopos e por sua utilização bélica.

Este assunto tem sido extensivamente estudado e é objeto de relatórios do "United Nations Committee on the Effects on Atomic Irradiation". As células do organismo mais sensíveis à ra-

dição são em, ordem decrescente de sensibilidade, os linfócitos, eritrócitos, mieloblastos, megacariócitos e outras células não hematopoiéticas, entre as quais as do revestimento das mucosas, especialmente a jejuno-ileal. Como se pode ver, as células hematológicas são extremamente vulneráveis e após a administração de uma dose DL 50 em animais de experimentação, ou seja, uma dose em que 50% destes animais falecem (DL: dose letal), observa-se em 60 minutos uma queda dos índices de mitose e redução dos eritroblastos dentro da medula óssea. E, em poucas horas, muitas células estão destruídas e a medula fica repleta de restos celulares. Após 9 a 10 dias, a medula transforma-se numa massa gelatinosa, constituída só de material amorfo. Nos casos em que há recuperação, gradualmente inicia-se uma proliferação das células primitivas que restaram e, após, com lenta diferenciação, surgem as células hematopoiéticas normais. O número das células no sangue periférico espelha com uma certa fidelidade o que ocorre na medula, na dependência do tempo de sobrevivência próprio a cada célula. Estes efeitos hematopoiéticos são característicos da denominada "*síndrome aguda de irradiação*" e foram muito bem estudados nos sobreviventes de Hiroshima. Corresponde à forma hematológica desta síndrome (as outras são as formas neurológica e intestinal). Esta forma hematológica ocorre quando a exposição situa-se entre 300 a 500 rads (exposição de todo o corpo a esta radiação). Quando os indivíduos são expostos de modo crônico à irradiação, não são observados casos de aplasia medular: é necessário, para que se desenvolva a aplasia, a administração de uma dose de irradiação elevada em prazo relativamente curto pois, do contrário, os mecanismos de restauração celular impedem o aparecimento da aplasia. Os efeitos tardios de pequenas ou médias doses de irradiação são extremamente importantes em hematologia no que se refere às suas propriedades mutagênicas e sua correlação com a leucemogênese.

2) *Agentes citostáticos* — estes agen-

tes, interferindo numa das fases do ciclo mitótico, determinam em grau variável, mas sempre presente, um certo nível de depressão medular, que pode ir de uma simples hipoplasia transitória a uma aplasia total e irreversível. Estes agentes compreendem os alquilantes, como a mostarda nitrogenada, o busulfan, o clorambucil e a ciclofosfamida, para citar apenas os mais utilizados; os antimetabólitos, como a 6-mercaptopurina, o metotrexate, e o arabinosídeo-C; e os agentes com ação menos conhecida e complexa, como os venenos mitóticos dos alcalóides da Vinca, o sulfato de vincristina e de vinblastina. Igualmente, alguns antibióticos são dotados de ação citostática muito intensa, como a actinomicina-D e a daunoblastina. Todos estes agentes são empregados no controle das hemopatias malignas e serão discutidos tanto no que concerne ao seu efeito terapêutico, como tóxicos, nos capítulos que tratam daquelas afecções.

3) *Benzol* (ou benzeno) é um produto obtido na manufatura do coque e deve ser distinguido da "benzina", que é um derivado da destilação do petróleo. O benzeno foi descoberto por Faraday, em 1825, e é um excelente solvente para borrachas, resinas e gorduras. Com este fito tem sido utilizado há longos anos na indústria e coube a Samtenson, em 1897, descrever os primeiros 4 casos de anemias aplásticas ocorridas numa fábrica de bicicletas: as pacientes apresentaram púrpura, palidez e ulcerações na boca, falecendo em poucas semanas. Uma série de casos semelhantes, nos quais foi possível demonstrar a pancitopenia do sangue periférico, foi imputada ao benzol, sempre ocorrendo em fábricas primitivas e mal ventiladas. Isto permitia uma concentração elevada do vapor, com sua inalação e intoxicação. A moderna legislação industrial é rigorosa sob este ponto de vista e somente admite uma concentração de benzol de 100 p.p.m., a qual, entretanto, já tem sido considerada alta. A síndrome aplástica determinada pelo benzol por vezes associa-se com componentes hemolíticos e hepatotóxicos. Estes pacientes, quando se recuperam parcialmente, às vezes evoluem tar-

diamente para a malignização hematológica. Trata-se, portanto, de um agente mutagênico talvez tão importante como a radiação.

Um problema não resolvido, porque envolvido em segredo industrial, é a presença de benzeno em solventes domésticos ou em inseticidas. Embora sua utilização seja negada, Scott e colaboradores em seu extenso estudo sobre a condição advertem sobre o perigo de sua presença em produtos aparentemente inofensivos e do potencial mielotóxico de outros solventes, inclusive de derivados do petróleo. É muito possível, como assevera Moeschlin, que a maior parte dos casos aceitos como "idiopáticos" tenham, na realidade, esta origem.

B — Agentes esporadicamente mielodepressores (não "dose-dependentes") — Estes agentes determinam as citopenias sangüíneas mais freqüentes e mais graves, quais sejam as que complicam dramaticamente o tratamento de uma condição benigna por um medicamento aparentemente inocente e seguro. Como será visto no decorrer desta exposição, o mecanismo íntimo da ação destes agentes permanece obscuro em contraposição com os efeitos tóxicos dos agentes previamente descritos. Igualmente diferem dos mecanismos imunológicos responsáveis pela eclosão de discrasias sangüíneas como a agranulocitose piramídica ou a púrpura trombocitopênica ocasionada por barbitúricos. Também não obedecem a deficiências enzimáticas congênitas, como as anemias hemolíticas determinadas pelos antimaláricos. Estas formas especiais, que serão tratadas neste parágrafo, podem ser denominadas "*idiossincrásicas*". Devem ser distinguidas da intolerância e das reações anafiláticas e alérgicas induzidas por medicamentos. Segundo Modell, uma razoável definição de reação idiossincrásica seria: "reação não característica da ação farmacológica de uma droga e devida a algum mecanismo não usual pelo qual a droga é metabolizada". Deve ser distinguida da intolerância medicamentosa. Esta é uma reação farmacológica característica induzida por uma dose ínfima de uma droga.

Tabela XI.2

Drogas freqüentemente associadas com anemia aplástica (Bithell e Wintrobe, 1967)

	Casos de anemias aplásticas no registro			
	Todos casos em que a droga foi implicada.		Casos em que houve uso exclusivo da droga.	
	1 Número de casos	2 Por cento*	3 Número de casos	4 Por cento**
Grupo I. Potencialidade tóxica definida				
Cloroanfenicol	312	70	163	50
Fenilbutazona	35	39	17	54
Mefenitoina	22	73	9	50
Compostos de ouro	10	53	8	80
Tolbutamida	11	27	6	64
Mepazine	5	12	4	90
Sulfametoxipiridazina	14	35	3	21
Primaquina	5	71	3	60
Clorpropamida	4	17	2	75
Colchicina	5	36	2	40
Trimetadione	5	50	2	40
Carbutamide	2	8	1	50
Meprobamato	12	23	0	—
Arsenicais orgânicos	1	100	1	100
Grupo II. Potencialidade tóxica provável				
Perclorato de potássio	9	75	6	67
Acetazolamida	10	44	3	27
Clorpromazina	20	11	4	14
Difenilhidantoina	21	40	3	12
Fenacetina	32	30	3	9
Sulfisoxazol	29	38	3	10
Tiosemicarbazona	3	100	2	67
Pirimetamina	5	47	2	42
Clordiazepóxido	7	36	2	28
Amodiaquina	2	40	2	100
Clorfeniramina	17	50	2	12
Primidona	11	58	2	18
Salicilamida	4	33	2	50
Sulfadimetoxipirimidina	6	50	2	33
Sulfatiazol	2	40	2	100
Tripelenamina	12	67	1	8
Estreptomomicina	27	3	0	—
Grupo III. Potencialidade tóxica mínima				
Penicilina	100	58	4	4
Ácido acetilsalicílico	83	39	2	2
Tetraciclina	91	56	4	5
(*) Porcentagem de casos de anemia aplástica em relação ao número total de discrasias sangüíneas provocadas pela droga. (**) Porcentagem de anemias aplásticas determinadas pela droga quando administrada só ou com agentes inócuos, em relação ao número total de casos de anemia aplástica "associadas" com a droga.				

Tabela XI.2 — Potencial mielotóxico de diversas drogas conforme registro no Council of Drugs of the American Medical Association. A coluna 1 refere-se ao número total de casos registrados até a data (1967). A coluna 2 refere-se à porcentagem da incidência de anemias aplásticas nos pacientes registrados na coluna 1 (a restante porcentagem refere-se a outras discrasias ocorridas, como agranulocitose ou púrpura). A coluna 3 indica os casos em que a droga foi tomada exclusivamente, isto é, não houve associação de medicamentos. A coluna 4 refere-se à porcentagem de anemias aplásticas neste grupo de pacientes que só recebeu a medicação em pauta. Pela porcentagem de acidente tóxicos e a freqüência com que foram indicadas, as drogas foram divididas em três grupos, de potencial tóxico definido, provável e mínimo (ou improvável).

A imprevisibilidade da ocorrência destas reações, aliada à ignorância sobre o seu mecanismo, fazem destes quadros um dos maiores dramas da moderna terapêutica. Os únicos meios disponíveis para evitá-los residem na publicação dos casos observados, e seu registro por uma organização especializada, sem vínculos com a indústria farmacêutica. Havendo demonstração de número significativo de ocorrência com uma determinada droga, a classe médica é advertida para utilizá-la somente nos raros casos em que for insubstituível. Ou seja, o médico deve proceder a uma avaliação do risco: caso a afecção seja de tal gravidade que o risco de desencadear a hemopatia fique obscurecido, o medicamento deve ser utilizado. Como por exemplo, no caso do uso do cloroanfenicol. Este agente não deve ser empregado para combater infecções em que outros antibióticos são igualmente eficientes. Entretanto, em face de um caso de febre tifóide, o mesmo pode e deve ser empregado.

Embora em nosso meio nada exista de semelhante, nos Estados Unidos, na Inglaterra e na Austrália, por exemplo, existem comissões encarregadas de examinar a toxicidade dos medicamentos,

como o "Registry on Blood Dyscrasias of the Council on Drugs of the American Medical Association" ou o "Dunlop Committee". Na Tabela XI-2 estão registrados os agentes que com mais frequência determinaram anemias aplásticas ou hipoplásticas, de acordo com aquele órgão da Associação Médica Americana. Na Tabela XI-3 são relacionados os casos relatados pela Australian Drug Evaluation Committee.

Na Tabela XI-4 estão relacionados os agentes etiológicos numa série de 47 casos estudados pelo autor. Há uma nítida correlação entre o nível sócio-econômico dos pacientes e o achado de fatores etiológicos, ou seja, quanto mais elevado o nível mais fácil de ser demonstrada a ingestão prévia de medicamentos, pois os pacientes de classes menos favorecidas com frequência recebem em ambulatórios de instituições públicas medicamentos cuja composição desconhecem. Outro fator interessante nas diferentes casuísticas é o grupo social estudado. Assim, em estatística de 1966 efetuada por Cillo, em São Paulo, houve ocorrências de numerosos casos cuja etiologia foi atribuída aos inseticidas. Na experiência do autor isto só ocorreu em um

Tabela XI.3

Drogas	Nº de casos relatados	Óbitos
Fenilbutazona	53	31
Oxifenilbutazona	45	27
Cloroanfenicol	18	11
Indometacina	9	2
Aurotiomato de sódio	9	3
Trimetoprin-sulfametoxazol	9	3
Fenitoína	7	3
Alopurinol	5	4
Clorpropamida	5	2
Fenobarbital	4	2
Azatioprina	4	1
Ampicilina	3	1
Trimetadiona	3	2

Casos registrados pelo "Australian Drug Committee" de anemias aplásticas secundárias ao emprego terapêutico de drogas. A primeira coluna refere ao número total de casos; a segunda ao número de casos fatais. Segundo de Gruchy, op. cit. 1975. Período do registro: 1968 a 1973.

caso (ver Tabela XI-4). O motivo desta discrepância é explicado pelos grupos diferentes estudados, um urbano e outro parcialmente rural.

A *incidência* com que trogas de potencial reconhecidamente mielotóxico determinam casos de anemias aplásticas entre os indivíduos com elas medicados é muito difícil de determinar, e apenas duas drogas foram bem estudadas sob este ponto de vista. A primeira delas foi a atebrina e a segunda o cloroanfenicol. Custer, em 1946, analisou a incidência de anemias aplásticas em tropas americanas sediadas no Pacífico e na Europa. Nestas últimas, foi possível demonstrar uma incidência de anemia aplástica na proporção de 1 caso para cada grupo de 500.000 soldados. Já no grupo sediado no Pacífico, que fazia uso profilático de atebrina, esta incidência subia de 1 para 50.000 soldados. Vê-se, pois, que a população exposta à atebrina apresentou um risco de desenvolver aplasia 10 vezes maior do que na população que não recebeu a droga. Análise semelhante foi empreendida por Wallerstein e cols. em 1969, sob os auspícios do Estado da Califórnia, em colaboração com o Departamento de Saúde Pública e a Associação

Médica Americana. Este trabalho, baseado nos mais modernos e completos métodos de informática, permitiu estabelecer dois dados fundamentais: o primeiro refere-se à incidência espontânea da anemia aplástica na população não exposta ao cloroanfenicol. Esta apresentava o risco de desenvolver um caso de aplasia em cada 524.000 pessoas. Já o grupo que recebeu cloroanfenicol apresentou uma incidência de 1 para 36.118 pessoas. Isto indica um risco de 13 vezes mais na eclosão de uma síndrome aplástica entre os indivíduos medicados com cloroanfenicol do que na população em geral. Como se vê, estes dois trabalhos, de Custer e Wallerstein, apresentam uma cifra inteiramente semelhante na incidência espontânea de anemias aplásticas (1 caso para 500.000 pessoas) e sua alta incidência numa população exposta a uma medicação mielotóxica.

Agentes etiológicos — como salienta de Gruchy, o número de agentes que pode causar anemias aplásticas é muito grande. Entretanto, a maioria dos casos vistos habitualmente em clínica são correlacionados com um número muito mais restrito de agentes. Assim, de 257 casos coletados na Austrália, 160 foram deter-

Tabela XI.4
Anemias aplásticas
agentes etiológicos

MEDICAMENTOS	
a) Associados ocasionalmente com aplasias ou hipoplasias medulares:	
Cloroanfenicol	14 casos
Tetraciclina	1 caso
Mefenitoína	1 caso
Sufametoxipiridazina	1 caso
Arsenical orgânico	1 caso
b) Agentes que determinam regularmente aplasias ou hipoplasias medulares na dependência da dose:	
Mostarda nitrogenada	1 caso
Busulfan	1 caso
AGENTES RELACIONADOS COM ATIVIDADES PROFISSIONAIS	
Produtos derivados da destilação da hulha e do petróleo	2 casos
Inseticidas	1 caso
IDIOPATICOS	22 casos
ETIOLOGIA DUVIDOSA	2 casos

Tabela XI.4 — Incidência de anemia aplástica: classificação etiológica. Local: Rio de Janeiro. Segundo Oliveira, H.P., 1971.

minados por apenas 9 drogas, como se pode ver na Tabela XI-3. Estas drogas, que com mais frequência geram quadros de aplasia, serão discutidas brevemente.

Cloroanfenicol — ainda é o agente mais importante em nosso meio. A estatística mais recente é a do autor, de 1971 (Tabela XI-4), na qual o cloroanfenicol aparece como responsável pela eclosão da anemia aplástica em 14 de 23 casos de etiologia medicamentosa. Isto se deve ao seu largo uso e venda indiscriminada. Particularmente nociva em nosso meio é a sua utilização em uma preparação contendo também bismuto e dipirona a qual é administrado pelas próprias mães para tratar amigdalites de seus filhos. Este tipo de utilização, com administração repetida, parece ser a mais perigosa, com um índice muito mais alto de ocorrências aplásticas do que no caso de administração de uma dose elevada, mesmo por tempo prolongado, num só curso, como sucede frequentemente no tratamento de uma afecção séria como a febre tifóide ou uma infecção urinária. Igualmente, foi possível demonstrar na série do autor a prevalência da condição em crianças. Todavia, não foi possível saber se esta ocorrência se devia a particularidades próprias da idade ou à existência de múltiplas administrações por surtos de amigdalites ou infecções respiratórias, como já foi referido.

Na casuística do autor, assim como na de Yunis e Bloomberg e na de Welch, a eclosão do quadro aplástico surgiu de 4 semanas até 6 meses após a administração do medicamento. O estudo da medula óssea destes casos revelou em quase todos um grau importante de hipocelularidade ao primeiro exame. Este fato tinha implicação prognóstica, pois os casos que apresentavam desde o início uma medula francamente hipocelular foram de muito pior prognóstico do que os casos em que a medula ainda dispunha de um certo grau de celularidade conservada, embora não poucos casos evoluam desta situação relativamente favorável para a franca aplasia. Um dado importante, observado na série do autor, foi a pobreza de megacariócitos, mesmo quando as demais linhagens ainda apresenta-

vam-se conservadas nos primeiros exames de medula óssea. Isto revelou-se tão importante que o autor sempre considera a possibilidade de um quadro incipiente de aplasia medular medicamentosa quando depara com uma púrpura cuja medula óssea é preservada sob os demais aspectos, mas é desprovida de megacariócitos.

O sangue periférico reflete a composição medular nestes casos, com exceção da anemia, que se instala de modo mais lento, devido à maior sobrevida das hemácias. Por isto, alguns quadros abrem com neutropenia e trombocitopenia apenas, o que já foi denominado por Frank como aleucia hemorrágica. O que se explica pela sobrevida muito curta destes pacientes na época da descrição do autor (1915), que não permitia a instalação da anemia.

Um fato muito importante revelado pelos estudos de Yunis e Bloomberg foi a existência de duas formas de intoxicação hematológica pelo cloroanfenicol. A primeira traduzia-se apenas por anemia e leucopenia e surgia nos pacientes que haviam tomado grandes doses do medicamento. A medula apresentava uma celularidade conservada e era possível demonstrar nos eritroblastos algumas anormalidades. Tão logo o medicamento era suspenso, estes fenômenos desapareciam, com regressão do quadro periférico. Estes casos foram atribuídos à ação tóxica, farmacológica, dose-dependente, do cloroanfenicol. Em nenhum destes casos foi observada a ocorrência de aplasia medular. O segundo tipo de toxicidade foi totalmente imprevisível e ocorreu algumas semanas após a interrupção da droga, em pacientes previamente normais sob o ponto de vista hematológico. Não havia qualquer correlação com a dosagem administrada e a exteriorização hematológica foi sempre mais ou menos grave e de tipo aplástico ou hipoplástico.

O mecanismo desta ação tóxica tardia do cloroanfenicol ainda é obscuro. Foi verificado que este antibiótico interfere sobre o ARN mensageiro (Weisberger) e Ambrose e Coons demonstraram sua inibição sobre a síntese protéica em

gânglios linfáticos em cultura. Baseado em alguns destes dados experimentais Weisberger tenta explicar, de modo especulativo, o mecanismo da anemia aplástica associada ao cloroanfenicol. Estabelecendo uma correlação sobre estes mecanismos de inibição da síntese protéica, este pesquisador postulou que o cloroanfenicol não exerceria uma ação tóxica direta sobre o ADN, como os agentes alcoilantes por exemplo. Seu mecanismo de ação seria sobre a transcrição na síntese protéica, interferindo com o RNA mensageiro. Isto explicaria seu efeito mais sutil e protraído, pois somente atingiria as células mais imaturas da medula. Isto faria com que a exteriorização de seus efeitos tóxicos somente surtissem após o esgotamento da reserva medular madura, não atingida, cuja substituição não se processou normalmente devido aos defeitos ocorridos ao nível das células primitivas, de reserva.

Fenil-butazona — as drogas do grupo pirazolona, a fenil butazona e a oxifenilbutazona, são, segundo de Gruchy, os agentes que com mais frequência determinam anemias aplásticas nos países desenvolvidos como a Austrália e a Suécia, ao contrário do Brasil, onde ainda o cloroanfenicol parece continuar como o agente mais comum (Oliveira, 1971). Possivelmente, a alta incidência de aplasias relacionadas com as butazonas reflete mais o seu elevado consumo do que mesmo o seu grau de toxicidade, pois Wallerstein demonstrou que o risco do aparecimento de anemia aplástica na população que recebeu a droga é de um para 124.000 indivíduos.

Como no caso do cloroanfenicol, há um prazo relativamente largo entre o início do tratamento e a eclosão da aplasia. Entretanto, como em geral os pacientes que utilizam estes medicamentos o fazem de modo contínuo ou intermitente, o mais comum é que a aplasia ocorra ainda em vigência de tratamento, iniciada em prazos que variam de 2 a 20 meses. Quase todos os casos observados foram de indivíduos acima de 50 anos. Não ficou esclarecido se isto era

devido ao fato da medicação ser mais utilizada neste grupo etário, com alta incidência em ósteo-artrites e condições similares, ou se estes indivíduos apresentavam uma maior fragilidade ao medicamento que os mais jovens. O prognóstico é variável, mas sempre de certa gravidade, na dependência do grau de comprometimento medular.

Anticonvulsivantes — Os agentes utilizados para o controle da epilepsia, sobretudo o pequeno mal, acarretam com uma certa frequência o aparecimento de quadros muito graves de depressão medular. Felizmente, a mais utilizada das hidantoínas é a difenil-hidantoína, provavelmente o menos tóxico desses agentes. Pelo contrário, a mefenitoína ("Mesantoína") é o mais tóxico e talvez por isso mesmo o menos utilizado. Na revisão de Robbins, em 1962, em 48 casos de anemia aplástica determinada por anticonvulsivantes, a mefenitoína era o único responsável por 25 casos. O prognóstico destas aplasias por anticonvulsivantes é uniformemente muito mal. Deve ser lembrado que a difenil-hidantoína ("Dilantin") pode causar anemia megaloblástica.

Sais de ouro — No registro de drogas da AMA, os compostos de ouro foram responsabilizados por 10 casos de anemia aplástica até 1967. Numa revisão mais recente, Kay, em 1973, analisou 55 pacientes tratados com ouro, os quais evidenciaram nítida depressão da medula óssea, especialmente no setor megacariocítico. Quinze desses pacientes faleceram da aplasia. A incidência de problemas iatrogênicos varia conforme a utilização de determinados medicamentos. É provável que os compostos de ouro, que tinham sido abandonados há cerca de duas décadas e que voltaram a ser reutilizados pelos reumatologistas, determinem um novo surto de aplasias medulares. Corroborando esta assertiva, o autor, que em sua série publicada em 1971 (Tabela XI-4) não incluía nenhum caso atribuído ao ouro, teve oportunidade recentemente de acompanhar uma paciente com aplasia, induzida por doses absolu-

tamente usuais deste medicamento para o tratamento de artrite reumatóide, que evoluiu para a morte.

Indometacina — Ao que tudo indica, esta droga é uma causa atual importante na etiologia das anemias aplásticas. Na Austrália foram observados 9 casos com 2 óbitos (ver Tabela XI-3).

Sulfamidas — A sulfanilamida, o sulfatiazol e a sulfapirimidina têm sido relacionados como causadores da anemia aplástica nas primeiras estatísticas (Scott e cols., 1959). Mais recentemente, a Salazo-sulfaperidina (azulfidina) tem sido responsabilizada com mais frequência: Collins coletou 14 casos de literatura com 5 óbitos. A combinação de drogas sulfa-metoxazol mais trimetoprin determina com certa frequência agranulocitose. No entanto, 9 casos de aplasia atribuídas a este agente foram observados na Austrália com a ocorrência de 3 óbitos (de Gruchy).

Diversos medicamentos (correlacionados com aparecimento de anemia aplástica) — A atebrina foi o medicamento mais bem estudado sob o ponto de vista da incidência de aplasia medular, como já foi referido previamente. O abandono do remédio com antimalárico determinou o desaparecimento de casos de aplasia relatados na literatura. Entretanto, a sua recente reutilização para o tratamento do lupus eritematoso sistêmico poderá ocasionar uma recidiva de aplasias associadas à atebrina.

Raros casos de anemia aplástica têm sido descritos após o uso de antitiroídeos, principalmente o metimasol (Tapasol), dos quais Scott coletou 3 casos na literatura. O perclorato de potássio, utilizado ocasionalmente como alternativa dos derivados do tioracil, pode determinar quadros graves de aplasia medular. Os anti-histamínicos têm sido raramente responsabilizados pela ocorrência de aplasias. Os dados disponíveis na literatura não são inteiramente convincentes. Os tranqüilizantes raramente são responsabilizados por casos fortuitos de aplasias mas, ao que tudo indica, sua reação hemo-tóxica habitual é a agranu-

locitose, e assim mesmo de ocorrência infrequente.

Os hipoglicemiantes orais do grupo da sulfoniluréia podem determinar quadros perfeitamente caracterizados de anemias aplásticas. Tanto a carbutamida como a tolbutamida e a cloropropamida foram responsabilizadas por 17 casos de anemia aplástica, dos quais a tolbutamida foi responsável por 11 (Bithell e Wintrobe, 1967).

Anemias aplásticas não dependentes mielotóxicos de fatores

Anemia aplástica consecutivas a infecções — Recentemente, têm sido descritos casos, cada vez mais numerosos (Shwartz, e cols. 1966, Rubin e cols. 1968) de anemias aplásticas subsequentes à *hepatite infecciosa*. A hipótese mais plausível para explicar esta ocorrência é a de uma lesão viral ao nível das células pluripotentes, determinando a destruição deste compartimento celular.

Problema que era muito debatido pelos antigos hematologistas, concernia à possibilidade da tuberculose miliar determinar quadros de aplasias medulares (Rohr). Modernamente, tal fato é negado. As exteriorizações hematológicas de tuberculose miliar com comprometimento medular são múltiplas, inclusive determinando quadros leucemóides. A ocorrência de aplasia é, no entanto, excepcional e nos casos relatados parece ter sido relacionada com drogas utilizadas para o controle da infecção e não com esta.

Anemias aplásticas relacionadas com fatores constitucionais — Em 1927, Fanconi descreveu o caso de dois irmãos com anemia aplástica e múltiplas alterações congênitas. Desde então, cerca de 200 observações têm sido descritas e foi possível observar casos de aplasia medular congênita também sem defeitos viscerais associados. Os estudos citogenéticos, difíceis de serem realizados dada a pobreza celular disponível, não ofereceram dados conclusivos até o momento para o esclarecimento da entidade. A alta incidência de leucemia nestas crianças (Schroeder), indica uma correlação entre esta condição e as alterações cromosomiais

encontradas. Em um único caso acompanhado pelo autor, houve resposta satisfatória durante mais de um ano com o uso de andrógenos.

Anemias aplásticas "idiopáticas" — Em quase todas as estatísticas como, por exemplo, na do autor (Tabela XI-4) cerca de 50% dos casos de anemia aplástica não têm sua origem esclarecida. São denominados por isto idiopáticos, mas, na maioria das vezes, esta expressão deve ser interpretada simplesmente como a de agente não identificado. Isto é devido, em geral, ao desconhecimento pelo paciente sobre a natureza de medicamentos recebidos. No entanto, em alguns casos não parece realmente haver uma causa demonstrável para o desencadamento da síndrome. Estes raros casos podem ser a exteriorização aplástica de outra condição hematológica oculta. Entre estas, as principais são a hemoglobinúria paroxística noturna e a denominada aplasia pré-leucêmica. Portanto, em todo caso de anemia aplástica em indivíduos não expostos a agentes reconhecidamente mielotóxicos deve-se suspeitar destas condições, muito especialmente da leucemia aguda, cuja comprovação só poderá ser feita pela evolução, na maioria dos casos. Não obstante, parece haver realmente quadros idiopáticos de aplasias medulares que variam em sua incidência geográfica. Nas populações ocidentais, sua ocorrência parece situar-se na faixa de 1 caso para 500.000 pessoas (Custer e Wallerstein op. cit.). Já no Japão (Watanabe) e no oriente de um modo geral, esta incidência é muito mais elevada.

Aspectos clínicos

Tanto nas anemias aplásticas que têm uma causa tóxico-medicamentosa, como nas formas idiopáticas, a tradução clínica é semelhante, as exceções sendo os casos determinados pelos citostáticos. Nestas oportunidades, o efeito antimitótico geral da droga exterioriza-se pelo aparecimento de fenômenos correlatos, como a alopecia ou ulcerações orais, que logo permitem ao observador atento le-

vantar a suspeita da causa da aplasia.

O início da afecção é em geral insidioso. O empalidecimento é progressivo e o paciente nota o aparecimento de petéquias e sufusões nos membros inferiores. Raramente o quadro abre com febre elevada, estado séptico e fenômenos hemorrágicos graves. Estas formas têm uma evolução fatal em prazo muito curto. Mas o usual é que a instalação da anemia seja sempre gradual e, por isto, as queixas anêmicas são discretas, quase sempre somente se restringindo à dispnéia de esforço. Em alguns casos, como em dois vistos pelo autor, os pacientes só referiam dispnéia após atividade esportiva.

O exame clínico revela, o mais das vezes, um paciente em bom estado geral, sendo este um dado importante no diagnóstico diferencial clínico da condição. A pele e mucosas revelam empalidecimento proporcional à anemia. O exame dos membros inferiores quase sempre exibe petéquias e equimoses, assim como em locais de pequenos traumas podem formar-se hematomas. Mas os fenômenos purpúricos, em geral, não são prevalentes. Por vezes, o paciente apresenta um grau importante de estomatite, que tem correlação com o estado de conservação dos dentes. No paciente edentado as únicas manifestações são purpúricas. Nos pacientes com dentes mal conservados há um grau variável de estomatite, que pode atingir formas necrótico-purpúricas nos pacientes gravemente citopênicos. Caracteristicamente, não são encontradas organomegalias nestes doentes. A existência de adenomegalias ou de esplenomegalia milita fortemente em favor de doença proliferativa, muito especialmente a leucemia aguda mieloblástica. Muito raramente, entretanto, como em um caso do autor, estado séptico associado pode determinar uma esplenomegalia reativa, o que tornará o diagnóstico clínico muito confuso. O exame do fundo de olho pode revelar a presença de hemorragias pré-retinianas. A existência de um centro claro nestas é indicativa de processo leucêmico, como já foi dito no Capítulo V.

A evolução destes casos é muito va-

riável e depende essencialmente das condições prévias do paciente e do grau de sua pancitopenia. Um indivíduo jovem, em bom estado geral, com um grau de pancitopenia moderado, apresenta uma evolução tranqüila, sem intercorrências. Já o indivíduo mais idoso, portador de focos sépticos, com dentes em mal estado de conservação, hemorróidas, fissuras anais, história pregressa de úlcera gastroduodenal, diabetes mellitus, e toda a sorte de ocorrências que vão se instalando com o advento da fase geriátrica da vida, tornam a evolução destes casos sempre muito complicada e, com frequência, estas intercorrências levam ao óbito por choque séptico. Especialmente temível, na experiência do autor, são as complicações peri-anais.

No entanto, na vigência de extremas citopenias (o que felizmente não é a regra geral nestes casos) os pacientes, mesmo em boas condições gerais, podem ter uma evolução pejorativa. Esta quase sempre é determinada pela intercorrência de um processo infeccioso, que rapidamente evolui para a sepsis. Esta, possivelmente lesando o endotélio vascular até então íntegro, torna a trombocitopenia, até então sem maior tradução clínica, em franco quadro purpúrico, que com frequência determina o óbito por hemorragia cerebral.

Aspectos hematológicos

O aspecto do *sangue periférico* nos casos típicos é de uma pancitopenia com predomínio variável de uma ou outra série. A anemia é geralmente acentuada com cifras de hemoglobina que situam-se entre 6 a 8 gr por 100 ml. É caracteristicamente normocrômica e normocítica e o único achado morfológico eritrocitário nos esfregaços é o de um certo grau de anisocitose. O número de reticulócitos é muito baixo. A leucocitometria também é geralmente baixa, com neutropenia. O mais das vezes há linfocitose relativa com número absoluto conservado em torno de 2.000 linfócitos por mm³. Isto somente não é observado nos casos de anemia aplástica conseqüentes à radiações ionizantes ou aos agentes alcoilantes, nas quais há lin-

fopenia característica. As alterações morfológicas dos glóbulos brancos são de pequena importância; por vezes, são encontradas granulações tóxicas e vacúolos nos raros neutrófilos visualizados. O encontro de qualquer atipia leucocitária mais importante depõe fortemente contra o diagnóstico de anemia aplástica, devendo o caso ser considerado como forma citopênica de leucose blástica até que fique provado de maneira exaustiva o oposto. A trombocitopenia é geralmente acentuada nos casos típicos de anemia aplástica, porém a morfologia das poucas plaquetas encontradas nos esfregaços é normal. Em geral, o nível trombocitopênico é de molde a determinar irretratabilidade do coágulo. O estudo da hemostasia demonstra prolongamento do tempo de sangramento e fragilidade capilar presente. O estudo da coagulação sanguínea é normal.

A *medula óssea* pode ser totalmente aplástica (Planchas XI-A, 1 e 2) mas o mais comum é que seja hipoplástica. Não é raro que existam áreas com a celularidade preservada. O conhecimento deste fato é extremamente importante do ponto de vista diagnóstico e prognóstico. Assim, o achado de medula hiper celular em casos de pancitopenia obriga a confirmação por punções de outros sítios.

No caso da anemia aplástica, os elementos fornecidos pela simples punção com exame citológico são de valor muito relativo. Entretanto, se várias punções em sítios diferentes do esqueleto demonstrarem sistematicamente a presença de material hipocelular, estes achados são consistentes com o diagnóstico de anemia aplástica. Mas, modernamente, não se deve prescindir para comprovação desta afecção da biópsia com agulha especial como a de Jamshidi (ver capítulo I). A obtenção de um fragmento medular permite uma avaliação quantitativa muito mais precisa da riqueza celular da medula óssea por método histológico.

Tratamento

A primeira regra é identificar o agente etiológico e eliminá-lo. A segunda é não expor o paciente desnecessaria-

mente ao risco de uma infecção, sobretudo com germens hospitalares. Por isso, é melhor mantê-lo no domicílio e proceder a todas manipulações (coletas de sangue, de medula óssea, etc.) com todo rigor asséptico. Terceiro, não expor estes pacientes a outros riscos iatrogênicos, como, por exemplo, ao potencial mielo-tóxico (desconhecido para uma reserva medular mínima) de exames radiológicos desnecessários; ou a administração de substâncias como a aspirina, que determinam o bloqueio funcional das poucas plaquetas disponíveis.

Após estas regras fundamentais, os cuidados devem ser dirigidos em sentido higiênico e profilático. A higiene oral deve ser cuidadosa, sem exageros que possam levar a lesões traumáticas. O paciente deve ter suas funções intestinais regularizadas com o uso de laxativo, pois a emissão de fezes duras pode determinar uma fissura e esta uma sepsis gram-negativa. As axilas e virilhas devem ser lavadas com água acidificada ligeiramente com ácido acético, para profilaxia de infecções por *Pseudomonas*, com frequência aí encontrado. O banho do paciente deve ser efetuado com sabonetes germicidas brandos.

Em alguns casos, entretanto, os pacientes apresentam-se ao primeiro exame já em estado séptico ou purpúrico, ou mais freqüentemente, séptico-purpúrico. Isto geralmente ocorre em pacientes cujos níveis granulocíticos caíram a menos de 500 células por mm³. Nestes casos deve-se proceder a várias coletas de hemoculturas e instituir imediatamente um tratamento antibiótico vigoroso. O autor, pessoalmente, utiliza a associação gentamicina/cabencilina, ambas intravenosas. A primeira é administrada em aparelho de microgotas, diluída em 50 ml de salina ou em volumes proporcionalmente menores em crianças, na dose de 3 a 4 mg por quilo de peso, por dia. A carbenicilina é administrada na dose de 400 a 500 mg por quilo de peso, por dia, injetando em prazos curtos, como por exemplo de 2 em 2 horas, as frações de 1/12 da dose total de 24 horas. Esta técnica é essencial para manter um nível sanguíneo adequado deste antibió-

tico, cuja eliminação sanguínea é muito rápida. A escolha destes agentes é fundamental, pois são os únicos antibióticos cuja ação no controle da sepsis pode ser considerada eficiente na ausência de granulócitos. Em raros casos de anemia aplástica tem sido administrada transfusão de leucócitos para o controle de sepsis com resultados variáveis. O assunto é discutido no capítulo das leucemias na infância.

Outro problema crucial é o do paciente, em estado séptico ou não, que dá entrada no hospital, sangrando ou com grave hemorragia interna. Ocorrências que, obviamente, também pode surgir durante a evolução hospitalar do mesmo. Nestes casos, está indicada a transfusão de concentrados plaquetários. Estes são obtidos da centrifugação de um frasco siliconizado ou de uma bolsa plástica contendo 500 ml de sangue. Cada concentrado deste é denominado "uma unidade de plaquetas". Estima-se que a quantidade necessária para corrigir a hemostasia de um paciente gravemente trombocitopênico situe-se em torno de uma "unidade" para cada 6 kg de peso corporal. É necessário lembrar que a utilização desta medida só deve ser considerada quando houver real perigo de vida. Pois, como se sabe, as plaquetas contêm anticorpos do tipo HL-A e logo após as primeiras transfusões sobrevém iso-imunização e o método torna-se inútil ou mesmo prejudicial.

Após estas considerações preliminares, deve-se abordar o problema do tratamento básico, fora destes períodos de emergência, do paciente portador de anemia aplástica. Este deve ser dividido em dois itens principais: 1) a reposição transfusional de eritrócitos, destinada exclusivamente a "ganhar tempo", enquanto aguarda-se a regeneração da medula; 2) a medicação "estimuladora" de medula óssea.

Terapêutica transfusional — como já foi dito, estes doentes toleram muito bem a anemia, devido a sua gradual instalação. Portanto, não há qualquer perigo em deixá-los com cifras baixas de hemoglobina. No entanto, duas exceções devem ser salientadas e são encontradas

nos períodos etários extremos da vida: 1) as crianças toleram muito mal quedas bruscas da volemia: nestes casos, se a anemia for intensa e houver qualquer risco de perda sangüínea, proceder à reposição profilática; 2) os indivíduos mais velhos têm com freqüência problemas coronarianos e miocárdios exibindo, geralmente, angor ou insuficiência cardíaca de origem anêmica: estes doentes devem então ser transfundidos periodicamente, com muita cautela, para não desencadear uma reação de sobrecarga, motivo mais freqüente de óbito nestes casos do que em geral se supõe. Fora estas exceções, como regra geral os pacientes com anemia aplástica só devem receber transfusão quando sintomáticos. Um excelente índice para isto é a presença de taquicardia em repouso. A transfusão só deve ser efetuada com provas cruzadas rigorosas e utilizar unicamente concentrado de hemácias, o mais pobre em leucócitos e plaquetas que for possível obter. Com isto visa-se dilatar o prazo de aparecimento de iso-imunizações, sejam eritrocitárias ou leucocitárias. Mas, infelizmente, após um certo número de transfusões, estas ocorrem. Sua tradução clínica se faz sentir tanto de uma forma imediata como tardia. A primeira expressa-se pela reação pirogênica, com febre e calafrios durante a transfusão, que, em geral, obriga a sua interrupção. A segunda reflete-se no mal aproveitamento da transfusão administrada: o hematócrito não "sobe" de maneira correspondente ou cai muito precocemente. O único meio disponível para diminuir a incidência destas complicações são os já citados cuidados e, principalmente, o uso parcimonioso das transfusões.

Uma complicação hemoterápica final ocorre nestes pacientes, quando apresentam uma evolução muito longa, sem recuperação, mas também sem intercorrências graves. Após um número elevado de transfusões começa a surgir o quadro da hemossiderose, traduzido no exame clínico pelo aspecto cutâneo e uma hepatomegalia dura e progressiva.

Terapêutica estimuladora da medula óssea — os únicos agentes válidos são os andrógenos e seus derivados sintéticos.

Sua introdução na terapêutica destas condições deve-se a Shahidi e Diamond, em 1961, que relataram pela primeira vez remissões obtidas com testosterona em 24 crianças com anemia aplástica.

O mecanismo da ação dos andrógenos ainda permanece obscuro em vários de seus aspectos. Entretanto, tudo indica que agem nas células imaturas comissionadas da linhagem eritropoiética, tanto por um efeito indireto estimulador da eritropoietina como por uma ação direta na própria célula (Jepson).

O andrógeno mais em voga atualmente é um derivado sintético oral, denominado oximetazona. Apresenta atividade estimuladora da eritropoiese idêntica é da testosterona, mas tem vantagem de poder ser administrado oralmente. Sua desvantagem é a incidência de um número maior de colestases com o seu uso do que com a testosterona (de Gruchy). O derivado com maior atividade eritropoiética, segundo Gardner é o decanoato de nandrolona, não disponível em nosso meio. Um aspecto muito importante salientado por este pesquisador é que casos resistentes a um derivado podem ser sensíveis a outros.

A técnica do tratamento com os andrógenos é sua administração diária, nas doses de 2 a 2,5 mg por quilo de peso corporal, tanto para a oximetazona como para a mesterolona, outro andrógeno útil disponível no Brasil. O tratamento deve ser mantido por um prazo não inferior a 120 dias. Havendo resposta, continuar por período não inferior a um ano. Não havendo, utilizar outro derivado. Neste caso, é útil administrar a testosterona em forma de injeções de depósitos, cujos sais são o enantato e o propionato, em doses de 10 mg por kg de peso corporal por semana, dada de uma só vez. Também manter por um prazo não inferior a três ou quatro meses, antes de abandonar o tratamento.

Dois problemas difíceis podem surgir no manuseio destes pacientes. O primeiro é a icterícia. Esta pode ser devida a transfusões e a hepatite soro-homóloga deve ser descartada. Mas, com freqüência, é devida à colestase determinada pelo andrógeno. Nestes casos, o

mesmo deve ser interrompido e reiniciado com a utilização de um derivado diferente, preferencialmente a testoesterona, muito cuidadosamente. O outro problema prende-se à decisão sobre a interrupção do tratamento no paciente em que houve uma recuperação satisfatória. Esta quase sempre aproxima-se do normal ou é mesmo normal no que se refere à eritropoiese. Mas, freqüentemente, persiste um certo grau de leucopenia e quase sempre subsiste uma trombocitopenia, com manifestações subclínicas. Muitas vezes nesta situação a interrupção da medicação leva à recaída do quadro hematológico. E, em duas ocasiões, o autor observou nestas recaídas o fenômeno de resistência a uma nova resposta aos andrógenos, quando estes foram reinstituídos. Foram tentados vários derivados, mas estes pacientes evoluíram para a aplasia novamente e faleceram. Portanto, parece haver uma certa evidência clínica que alguns pacientes, recuperados, ficaram "dependentes" da medicação. Isto pode ser testado diminuindo a dosagem muito cuidadosamente. Se houver queda significativa das cifras eritrocitárias, reinstituir o tratamento e possivelmente mantê-lo indefinidamente em pequenas doses. Este é um assunto ainda controverso e esta é simplesmente uma impressão do autor, que pode não ser necessariamente correta. Uma palavra final deve ser dada quanto aos efeitos secundários observados nas crianças e nas pessoas do sexo feminino. Nos primeiros, os andrógenos podem determinar uma virilização precoce, com todos os seus inconvenientes. Nas mulheres, ocorre uma amenorréia quase invariavelmente. Os outros fenômenos secundários, como a retenção de água, são facilmente corrigíveis. O "flushing" facial é constante nos indivíduos que recebem qualquer tipo de andrógeno e confere a estes pacientes um aspecto rosado apesar do nível da hemoglobina ainda persistir baixo. Um fenômeno associado ainda não descrito e observado com muita freqüência pelo autor é a ocorrência de câibras, por vezes muito intensas. Nestes pacientes nada foi encontrado para explicar a ocorrência.

Conclusões — do exposto vê-se que hou-

ve uma melhoria importante no tratamento destes pacientes que, antes da utilização dos andrógenos, faleciam na maioria dos casos, sendo relativamente raras as recuperações espontâneas. Uma ligeira referência pode ser feita neste momento às condutas terapêuticas previamente utilizadas, como a cortisona e seus derivados (Dameshek): os resultados foram desapontantes. Ainda hoje é empregada associada aos andrógenos para o controle da púrpura, por seu efeito inespecífico de proteção ao endotélio vascular. Mas seu uso em pacientes não purpúricos não é recomendado. O segundo refere-se à indicação da esplenectomia: os resultados em dois casos do autor foram ou desastrosos ou inúteis. Experiência igualmente negativa foi verificada numa grande série estudada por Jamra e colaboradores.

Finalmente, deve-se discutir o problema do *transplante da medula óssea*. Supõe-se que os casos de anemia aplástica não responsivos aos tratamentos convencionais deve-se à destruição do reservatório de células primitivas ("tronco") (ver capítulo II). Nestes casos, qualquer tratamento por agente estimulador é inoperante por falta da célula alvo. A única possibilidade técnica de recuperação destes pacientes é o transplante da medula óssea de um doador homólogo. O grave problema, neste caso particular, prende-se ao fato da medula ser um órgão imunologicamente competente e, quando transplantada com sucesso, determinar doença homóloga, ou seja, seus componentes imunológicos fabricam anticorpos contra o hospedeiro. E mesmo o sucesso do transplante depende de uma paralisia imunológica do receptor, para não haver a rejeição imediata de um material reconhecido como estranho. Por isto, é necessário obter um doador compatível no sistema HL-A, induzir a deficiência imunológica no receptor com a utilização de doses elevadas do imunossupressores como a ciclofosfamida, por exemplo. Com tudo isto, vê-se que o método ainda encontra-se em fase inteiramente experimental. Alguns casos de sucesso foram relatados quando foi possível dispor de um doador gêmeo univitelino ou irmão de composição genética

muito semelhante (Bortin, 1970, Santos 1971).

Complicações

Dois tipos de complicações têm sido descritas ultimamente em casos de anemias aplásticas, devidas provavelmente a mutações somáticas ocorridas na medula lesada. Estas complicações são a hemoglobinúria paroxística noturna e a leucemia.

Hemoglobinúria paroxística noturna —

Em 1961, Dacie e Lewis escreveram um caso de anemia aplástica possivelmente induzida por medicamento, que posteriormente revelou um teste de Ham positivo. Mais recentemente (1972), estes autores relataram 23 casos de hemoglobinúria paroxística noturna cujo primeiro diagnóstico foi de anemia aplástica, sendo que alguns destes casos reconheciam origem medicamentosa.

Leucemia — Alguns casos de leucemia subsequente à anemia aplástica de etiologia medicamentosa têm sido descritos. Em sua maioria, são casos de leucemia mieloblástica e a aplasia tinha sido induzida por cloroanfenicol. O intervalo entre a remissão da aplasia e o início da leucemia variou nos diferentes casos de alguns meses a 7 anos. Recentemente, 4 casos de leucemia mieloblástica foram observados em pacientes tratados com oximetolona (Delamore e Geary, 1971).

Ignora-se se os andrógenos possam ter qualquer responsabilidade na gênese desses quadros, sendo necessárias novas publicações.

II - Anemias aplásticas puras

As aplasias seletivas da eritropoiese, ou "anemias aplásticas puras", são condições caracterizadas pela inexistência dos precursores eritrocitários na medula óssea. A condição pode apresentar uma evolução aguda ou crônica e pode ser congênita ou adquirida. A forma congênita é conhecida como síndrome de Blackfan-Diamond.

Modalidade aguda — Crises autolimi-

tadas de aplasia eritróides podem ser vistas tanto em pessoas normais quanto em portadores de hemopatias. Nestas, as crises aplásticas ocorrem com mais frequência nas anemias hemolíticas, como foi descrito por Owren, em 1948. Atribui-se em geral estas crises à presença de uma infecção aguda, possivelmente viral. Como é natural, sua exteriorização é muito mais proeminente nos indivíduos portadores de processos hemolíticos do que nas pessoas normais.

O exame hematológico nestas condições demonstra uma cifra baixa de reticulócito e uma bilirrubina normal ou baixa, exceto, como é óbvio, nas condições em que há um nível prévio elevado de bilirrubina. A medula óssea, se examinada, mostra um grau mais ou menos importante de aplasia eletiva da eritropoiese. Tão logo a crise é ultrapassada surge uma hiperplasia eritropoiética com o subsequente aumento dos reticulócitos no sangue periférico.

Modalidades crônicas — 1) *Forma*

congênita — Esta condição, denominada, como já foi dito, anemia de Blackfan-Diamond, caracteriza-se pela ausência congênita do tecido eritropoiético. (Fig. 11.1) Estas crianças têm sua anemia em geral constatada poucos dias ou semanas após o nascimento. O estudo do sangue periférico demonstra apenas anemia de tipo normocrômico e normocítico com normalidade das outras séries. Os estudos imunológicos são negativos e, caracteristicamente, os reticulócitos encontram-se em número muito baixo ou são mesmo inexistentes no sangue periférico. A punção da medula óssea sela o diagnóstico demonstrando a ausência do tecido eritróide. A relação leuco-eritroblástica pode revelar, como num caso do autor, (Oliveira e cols.) cifras 100/1. O exame físico não revela organomegalias. Nenhum tratamento beneficia estas infelizes crianças cuja única possibilidade de sobrevivência depende da reposição transfusional. Estas, ao fim de alguns anos, acabam por determinar hemossiderose e, em geral, estas crianças falecem em insuficiência cardíaca, como no caso observado pelo autor. Nesta úl-

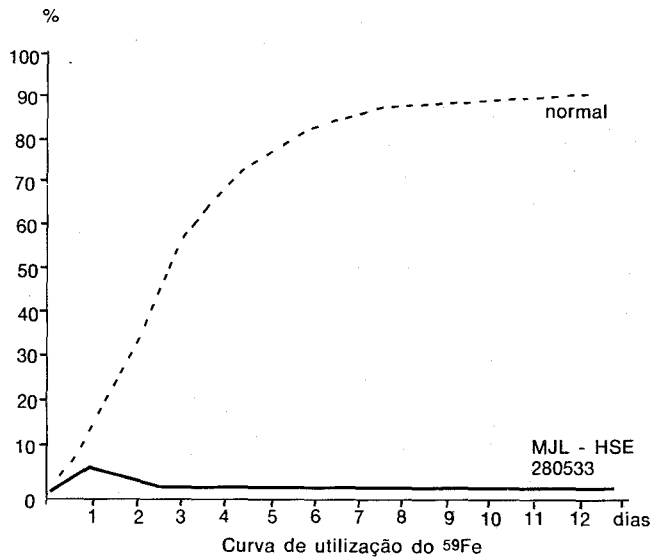


Figura 11.1 — Curva de utilização do radioferro em indivíduo normal e na anemia hipoplástica congênita (síndrome de Blackfan-Diamond). Este método avalia o conteúdo de radioferro incorporado nos eritrócitos durante a biosíntese da hemoglobina. Expressa a eritropoiese eficaz, que no exemplo (curva inferior do gráfico) é mínima, devido à pobreza do tecido eritropoiético da paciente (estudo efetuado por M. Medeiros no Serviço de Medicina Nuclear do HSE).

tima fase podem ser observados aumentos viscerais dependentes da deposição de ferro. Este fenômeno pode ser adiado com utilização de agentes quelantes.

2) *Formas adquiridas* — esta é uma rara condição que predomina nas pessoas do sexo feminino e é com uma certa frequência correlacionada com a existência de timoma. Esta associação é muito sugestiva da existência de um mecanismo imunológico envolvido no desencadeamento da síndrome. As hiperplasias tímicas são, em geral, assintomáticas. Em certos casos, porém, são encontradas em associação com doenças aparentemente não correlacionadas, como a miastenia gravis, a hipogamaglobulinemias ou a artrite reumatóide. A possibilidade que a aplasia eritropoiética na vigência de timomas seja determinada pela rejeição imunológica do tecido eritróide apresenta alguns fôros de verdade. O primeiro seria a excelente resposta que alguns casos apresentam ao tratamento com glico-corticóides e imunossuppressores. O outro é a evidência, em alguns casos, de auto-anticorpos contra o tecido eritróide. A doença também é vista em crianças nascidas de mães imunizadas contra antígeno-eritrocitários A

ou Rh. Quando na investigação de um caso de anemia aplástica pura é evidenciada a presença de um aumento do timo, a operação é indicada tanto para confirmação diagnóstica quanto para o tratamento. Porém, os resultados benéficos não são sempre constantes, ocorrendo apenas em um quarto dos casos.

III - Anemias por disfunção medular: as anemias sideroblásticas e diseritropoiéticas

Obviamente, um grande número de anemias vistas na prática hematológica corrente dependem de um modo completo ou parcial de uma disfunção medular. Nas carências, por exemplo, isto pode ser visto nas anemias megaloblásticas dependentes da deficiência de vitamina B12 ou de folatos. Numerosas intoxicações também podem levar à disfunção medular, seja de natureza profissional como o chumbo, seja alcoólica, seja a desencadeada pelos medicamentos como os agentes anti-mitóticos, utilizados para a quimioterapia das afecções malignas. Igualmente, as infecções podem determinar disfunções medulares bem caracterizadas. Do mesmo modo, nas hemopatias malignas a disfunção medular pode

ser prevalente, como nas eritremias, nas metaplasias mielóides e em outras condições malignas. Ora, se isto é uma ocorrência tão freqüente e incaracterística, por que abordar de um modo especial estas condições e por que não estudá-las conforme seus agentes etiológicos? A resposta a esta questão envolve toda a complexidade do problema. Na verdade, a maioria dos casos de anemias devidas à disfunção medular tem um agente etiológico claramente demonstrável. Entretanto, existe um grupo de afecções de etiologia inteiramente obscura, representando as entidades não tão bem conhecidas da hematologia, que se apresentam como anemias com a medula óssea preservada, mas funcionalmente inoperante. Como esta inoperância determina um acúmulo de ferro nos precursores da eritropoiese, os eritroblastos, estas anemias foram denominadas por vários autores como anemias *sideroblásticas*. Ou seja, anemias que se caracterizavam, morfológicamente, pela presença de eritroblastos contendo ferro em seu interior. A disposição deste depósito assume uma forma em anel, perinuclear. Esta disposição, de acordo com Hillman e Finch é característica da sobrecarga mitocondrial e obedece a um mecanismo alterado na síntese das porfirinas. Deve ser distinguida dos sideroblastos com depósitos de ferro formando grumos no citoplasma, em número de 2 a 10, sem tendência a se dispor em anel em torno do núcleo. Estes casos devem-se a uma deficiência da produção de globinas, como na talassemia por exemplo.

Assim, pode-se tentar definir este difícil e heterogêneo grupo de anemias como formas de anemias refratárias aos tratamentos hematínicos habituais, de etiologia obscura, caracterizadas clinicamente por um exame físico inexpressivo e, hematologicamente, por uma anemia de tipo normocrômico e normocítico. O exame do esfregaço revela com muita freqüência a existência de uma dupla população, constituída em parte por hemácias de morfologia quase normal e em parte por hemácias francamente hipocrômicas. (Plancha XI-B 3) Possivelmente, a existência destas duas popula-

ções reflete a maneira desigual, como a medula óssea foi afetada nestes casos, havendo linhagens eritropoiéticas conservadas. Em muitos casos, porém, é apenas observado um grau mais ou menos marcado de anisopoiquilócitose com presença de esquizócitos. (Plancha XI-B 1) A medula óssea revela em geral hiperplasia eritropoiética, com prevalência de formas não hemoglobinizadas. A leucopoiese e a trombocitopoiese são normais ou pouco alteradas. A coloração por ferro demonstra grande riqueza destes elementos, em depósitos extracelulares e nas células histióides e a presença de eritroblastos "em anel", como já foi discutido. (Plancha XI-B 2) Também são encontradas hemácias contendo grânulos de ferro, os siderócitos.

O assunto foi objeto de um recente Simpósio Franco-Britânico (1973) e várias tentativas foram feitas para classificar estas entidades.

Em quase todas, encontra-se como denominador comum um grau mais ou menos acentuado de hiperplasia eritroblástica, com um desvio mais ou menos pronunciado para uma morfologia hegaloblastóide, sobretudo nos componentes menos maduros da eritropoiese. As mitoses também são freqüentes, assumindo disposições delicadas, como nas verdadeiras anemias megaloblásticas.

As condições foram denominadas como dis-hematopoiéticas e foram reconhecidos pelo menos três tipos. Parece não restar dúvida que duas condições malignas podem ser relacionadas com estas anemias. A primeira seria uma forma *crônica de eritremia*, ou seja, uma proliferação primária, maligna da eritropoiese, de evolução crônica, não invasiva, como a eritremia aguda de DiGuglielmo. Nesta forma seriam encontrados numerosos eritroblastos dismórficos, alguns multinucleados. A segunda condição seria a *leucemia aguda mieloblástica*, numa forma especial de exteriorização "pré-leucêmica". Estes casos apresentariam, ao exame da medula óssea, um número elevado de mieloblastos. Mas por este exame não é possível concluir pela natureza leucêmica da condição, a qual pode ser designada como "anemia refra-

tária com excesso de mieloblastos", segundo Dreyfus. Posteriormente, com a evolução, instala-se o quadro leucêmico de modo completo. Esta evolução pode ser extremamente longa: o autor teve oportunidade de acompanhar uma destas formas de anemia diseritropoiética durante 7 anos. A paciente exibia uma medula hiperclular com predomínio eritropoiético e uma anemia normocrômica e normocítica no sangue periférico. Não respondeu a qualquer tratamento instituído e sobreviveu graças à reposição transfusional que determinou uma hemossiderose importante. Faleceu em quadro fulminante de leucose mieloblástica.

O problema dos estados pré-leucêmicos foi objeto de um simpósio internacional, recentemente realizado em Paris (Hemopoietic Dysplasias Preleukemic States, 1976).

Na presença de um quadro anêmico obscuro o hematologista deve fazer todas as investigações preliminares possíveis. Não podendo chegar a qualquer conclusão deve proceder a testes terapêuticos com doses fisiológicas de vitamina B12 e folatos. Não havendo resposta, deve ensaiar a piridoxina: alguns casos típicos de anemia sideroblástica respondem a este agente e se devem, pois à deficiência de síntese de porfirinas pela ALA-sintetase, que necessita a presença do fosfato de piridoxal. Não havendo resposta à piridoxina, o caso deve ser considerado como, provavelmente, de anemia sideroblástica de causa não determinada e cuidadosamente acompanhado na sua evolução. Esta, com uma certa frequência, se faz no sentido da malignização. Estes casos de anemias de sideroblásticas "primárias" não se beneficiam com vários esquemas terapêuticos tentados, como corticóides ou andrógenos. Não devem, de forma alguma, ser tratados como leucoses mieloblásticas, mesmo que haja um número relativamente importante de células blásticas dismórficas na medula óssea.

Referências bibliográficas

- Ambrose, C.T., and Coons, A.H.: Studies on Antibody Production: VIII: The Inhibitory Effect of Chloramphenicol on the Synthesis of Antibody in Tissue Culture, *J. Exp. Med.* 117: 1075, 1963.
- Bithell, T.C. & Wintrobe, M.M.: Drug induced aplastic anemia. *Seminars in Hematology*, 194, 1967.
- Bortin, M.: A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation*, 9: 571, 1970.
- Chauffard, M.: Un cas d'anémie perniceuse aplastique: *Bull. Soc. Méd. d'hóp.* 21: 315, 1904.
- Cillo, D.M.: Aplasia Medular Adquirida, Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1966.
- Cillo, D.M. & Jamra, M.: Hemosiderina, sideroblastos y siderocitos. Su importancia en el estudio de las anemias. *Sangre*. 5: 271, 1950.
- Custer, R.P.: Aplastic anemia in soldiers treated with atabrine (quinacrine) *Amer. J. Med. Sci.* 212: 211, 1946.
- Diamond, L.K. & Shahidi, N.T.: Treatment of Aplastic Anemia in Children. *Seminars In Hematology*, 4: 278, 1967.
- Dacie, J.V. e Lewis, S.M.: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clinical manifestations, haematology and nature of disease. *Series Haemat.* 5: 3, 1972.
- De Gruchy, C.G.: Drug-Induced blood disorders. Blackwell Scientific Pub. Oxford, 1975.
- Delamore, I.W. e Geary, C.G.: Aplastic anaemia, acute myeloblastic leukaemia and oxymetholone. *Brit. med. J.* 2: 743, 1971.
- Erslev, A.J. Erythrocyte disorders, in William, W. et al *Hematology*, McGraw-Hill Ed., New York, 1972, pg. 207.
- Fanconi, G.: Familial Constitutional Pancytopenia. *Fanconi's Anemie. Seminars in Hematology*, 4: 233, 1967.
- Hemopoietic Dysplasias (preleukemic states). Symposium INSERM — Paris. *Nouv. Rev. Franc. Hémat.* 17, 1976.
- Huguley, C.M. Lea, J.W., & Butts, J.A.: Adverse hematologic reactions to drugs. *Progr. Hemat.* 5: 105, 1966.
- Jamra, M., Vasconcelos, E., Mauro, E. & Cillo, D.: Mielose aplástica. Estudo de 25 casos. Resultados da esplenectomia em 15. *Rev. Ass. Med. Brasil*. 1: 35, 1964.
- Kai, A.: Depression of bone marrow and thrombocytopenia associated with chrysotherapy. *Ann. Rheum. Dis.* 33: 277, 1973.
- Levy, R.R., Sawitsky, A., Florman, A.L. & Rubin, E.: Fatal aplastic anemia after hepatitis. *New Eng. J. Med.* 273: 1118, 1965.
- Lewis, S.M. & Dacie, J.V.: The aplastic anemia — Paroxysmal nocturnal hemoglo-

- binuria syndrome. *Brit. J. Haemat.* 13: 236, 1967.
- Medeiros Neto, G.A. & Almeida, D.B.: Mielose aplástica por cloranfenicol. Apresentação de dois casos fatais. *Rev. Hosp. Cl. Fac. Med. S. Paulo.* 17: 190, 1962.
- Meyer, L.M., Heeve, W.L. and Berischer, R.W.: Aplastic anemia after meprobamate (2-methyl 2-N — propyl — 1, 3 propanediol dicarbamate) therapy. *New England. J. Med.* 256: 1232, 1957.
- Meyler, L.: Side effects of drugs. *Excerpta Medica Foundation Ed.* Amsterdam, 1957, 1958, 1960, 1963, 1966.
- Modell, W.: discussion on Cyba Symposium on Drugs Responses in Man, Churchill Ed., London, 1967 (pg. 216).
- Moeschlin, S.: in Final Discussion, pg. 241, Drugs Responses in Man, Ciba Foundation Symposium, Churchill Ed. London, 1967.
- Oliveira, H.P. de: Anemias aplásticas e agentes mielotóxicos (Tese à Docência de Hematologia da U.F.R.J.). *Rev. Med. do HSE*: 23, Supl. 1: 1-123, 1971.
- Oliveira, H.P. e Petrucelli, M.N.: Anemia hipoplástica congênita. *Sangre* 4: 51, 1959.
- Ouagliana, J.M., Carwright, G.E. & Wintrobe, M.M.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria following drug — induced aplastic anemia. *Ann. Int. Med.* 61: 1045, 1964.
- Owren, P.A.: Congenital hemolytic jaundice. The pathogenesis of the "hemolytic crisis" *Blood* 3: 231, 1948.
- Registry on adverse reactions. Panel on adverse hematologic reactions. Council on Drugs. American Medical Association, April-May, 1965.
- Report of the United Nations Scientific Committee on The Effects of Atomic Radiation. General Assembly, Official Records: Seventeenth Session, Supplement N° 10 (A/5216). United Nations. New York, 1962.
- Robins, M.M.: Aplastic anemia secondary to anticonvulsants. *Amer. J. Dis. Child.* 104: 614, 1962.
- Rohr, K.: *Medula óssea Humana*. José Janes Ed. Barcelona, 1952.
- Rubin, E., Gottlieb, C. e Vogel, P.: Syndrome of hepatitis and aplastic anemia. *Am. J. Med.* 45: 88, 1968.
- Sanchez-Medal, L., Gomez-Leal, A. Duarte, L., & Rico, M.G.: Anabolic androgenic steroids in the treatment of acquired aplastic anemia. *Blood* 34: 283, 1969.
- Santos, G.W.: Applications of marrow grafts in human disease. *Amer. J. Path.* 65: 653, 1971.
- Schroeder, M. e Kurth, R.: Spontaneous chromosomal breakage and high incidence of leukemia in inherited disease. *Blood* 37: 96, 1971.
- Schwartz, E. Baehner, R.L. e Diamond, L.K.: Aplastic anemia following hepatitis. *Pediatrics* 37: 681, 1966.
- Shahidi, N.T. & Diamond, L.K.: Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types: Further observations in 24 cases. *New Eng. J. Med.* 254: 953, 1961.
- Spain, D.M.: The complications of modern medical practices. Grune & Stratton. New York, 1963.
- Speck, B. e Moeschlin, S.: Hypochromic anemias not caused by iron deficiency. In: *Colloquia Geigy: Iron Deficiency*. Academic Press ed. London. 1970, Pg. 461.
- Sullivan, A.L. e Weintraub, L.R.: Sideroblastic Anemias: an approach to diagnosis and management. *Med. Clin. of North Amer.* 57: 335, 1973.
- Thomas, E.D., Storb, B. Fefer, A. et al.: Aplastic anaemia treated by marrow transplants. *Lancet* 1: 214, 1972.
- Wallerstein, R.O., Condit, P.K., Brown, J.W. & Morrison, F.: Statewide study of chloroamphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *J.A.M.A.* 203: 2045, 1969.
- Weisberger, A.S.: Inhibition of Protein Synthesis by Chloroamphenicol, *Ann Rev. Med.* 18: 483, 1967.
- Weisberger, A.S.: Mechanisms of Actions of Chloramphenicol, *J.A.M.A.* 209: 97, 1969.
- Yunis, A.A. & Bloomberg, G.R.: Chloramphenicol toxicity: clinical features and pathogenesis *Prog. Hematol.* 4: 138, 1964.

Plancha XI.A

Anemias aplásticas

Figura 1 — Corte de medula óssea em anemia aplástica secundária a agentes benzólicos. Notar a extrema pobreza do parênquima mielóide, substituído por vazios (ocupado por gordura "in vivo"), circundados por tecido fibroso, com escassos elementos hematopoiéticos residuais. (Obj. 10 — oc. 10. col. H.E.).

Figura 2 — Detalhe em maior aumento da preparação anterior. (Obj. 20 — oc. 10. col. H.E.).

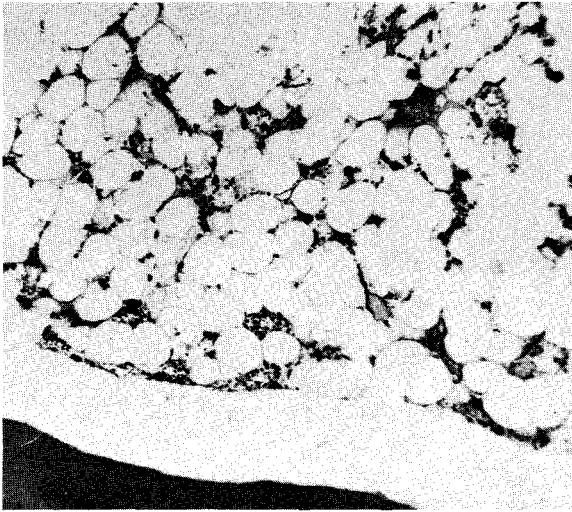
Figura 3 — Lesões bolhosas, que envolvem para forma úlcero-necrótica, nas costas de paciente portador de grave anemia aplástica, com ausência de

neutrófilos no sangue periférico. O paciente envolveu rapidamente para choque séptico e óbito.

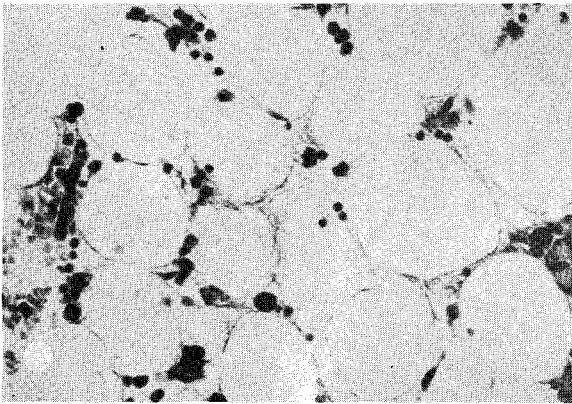
Figura 4 — Deformidade do tórax por agenesia da omoplata em paciente portador de anemia aplástica congênita de Fanconi.

Figura 5 — Intensa hipocelularidade da medula óssea (mesmo caso da figura 4 — preparação citológica de medula esternal — obj. 20, oc. 10 — Coloração MGG).

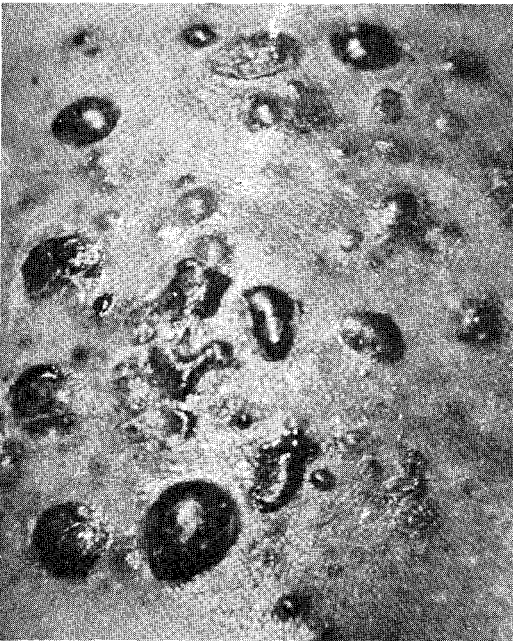
Figura 6 — Radiografia das mãos de paciente com anemia de Fanconi: notar o polegar esquerdo, de inserção anormal e profundas alterações ósseas.



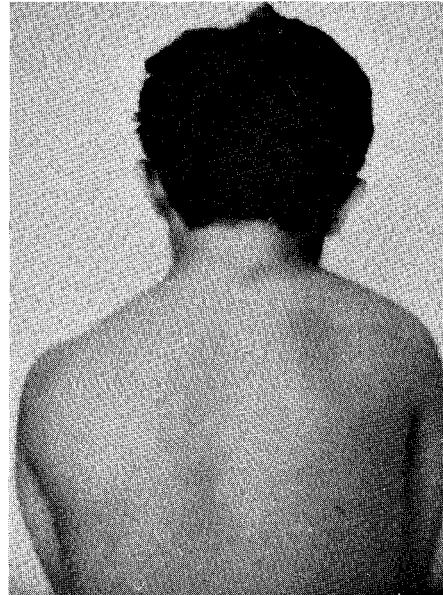
1



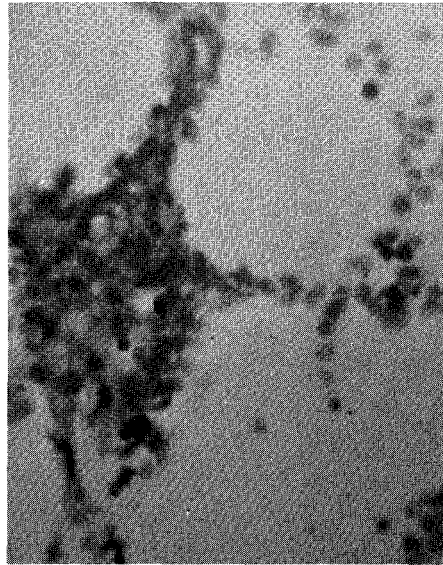
2



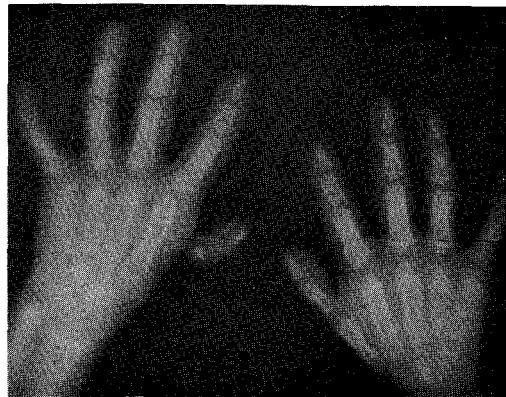
3



4



5



6

Plancha XI-B

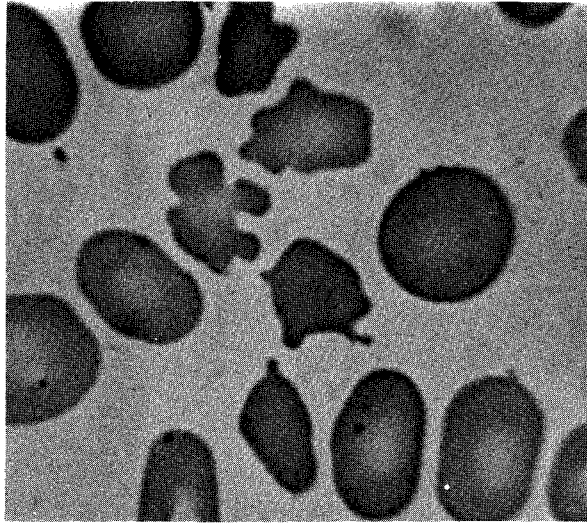
Anemias dis-hematopoiéticas

Figura 1 — Fotomicrografia de sangue periférico de paciente portador de anemia refratária, com sideroblastos na medula óssea, que envolveu em cerca de 3 anos para quadro de leucose mieloblástica. Notar a extrema esquisocitose. (Obj. 100 HI — oc. 15 — col. MGG).

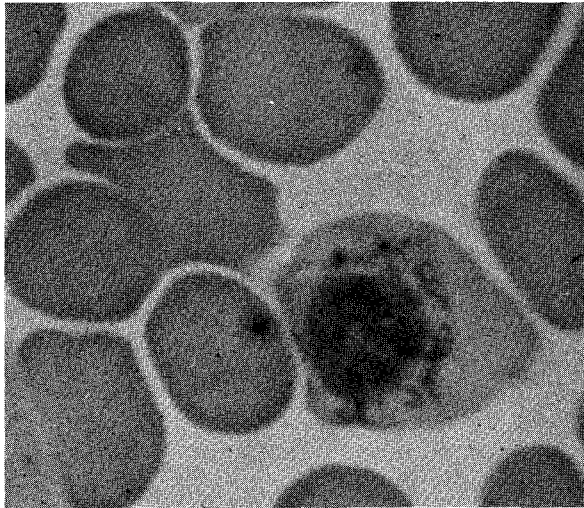
Figura 2 — Preparado de medula óssea de paciente portador de anemia dis-hematopoiética: presença de sideroblastos em anel. O preparado citológico

foi corado pelo método de Perl's. Notar em torno do eritroblasto a disposição dos grânulos de ferro (corados em azul) em torno do núcleo (disposição mitocondrial). Obj. 100 HI — oc. 15.

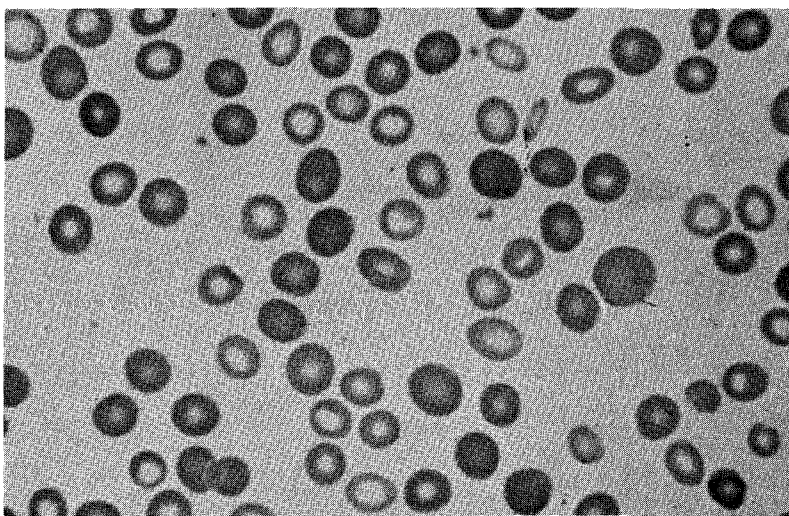
Figura 3 — Sangue periférico em anemia dis-hematopoiética: aspecto com dupla população eritrocitária, uma hipocrômica e outra normocrômica (Obj. HI 50 — oc. 10 x — Col. MGG).



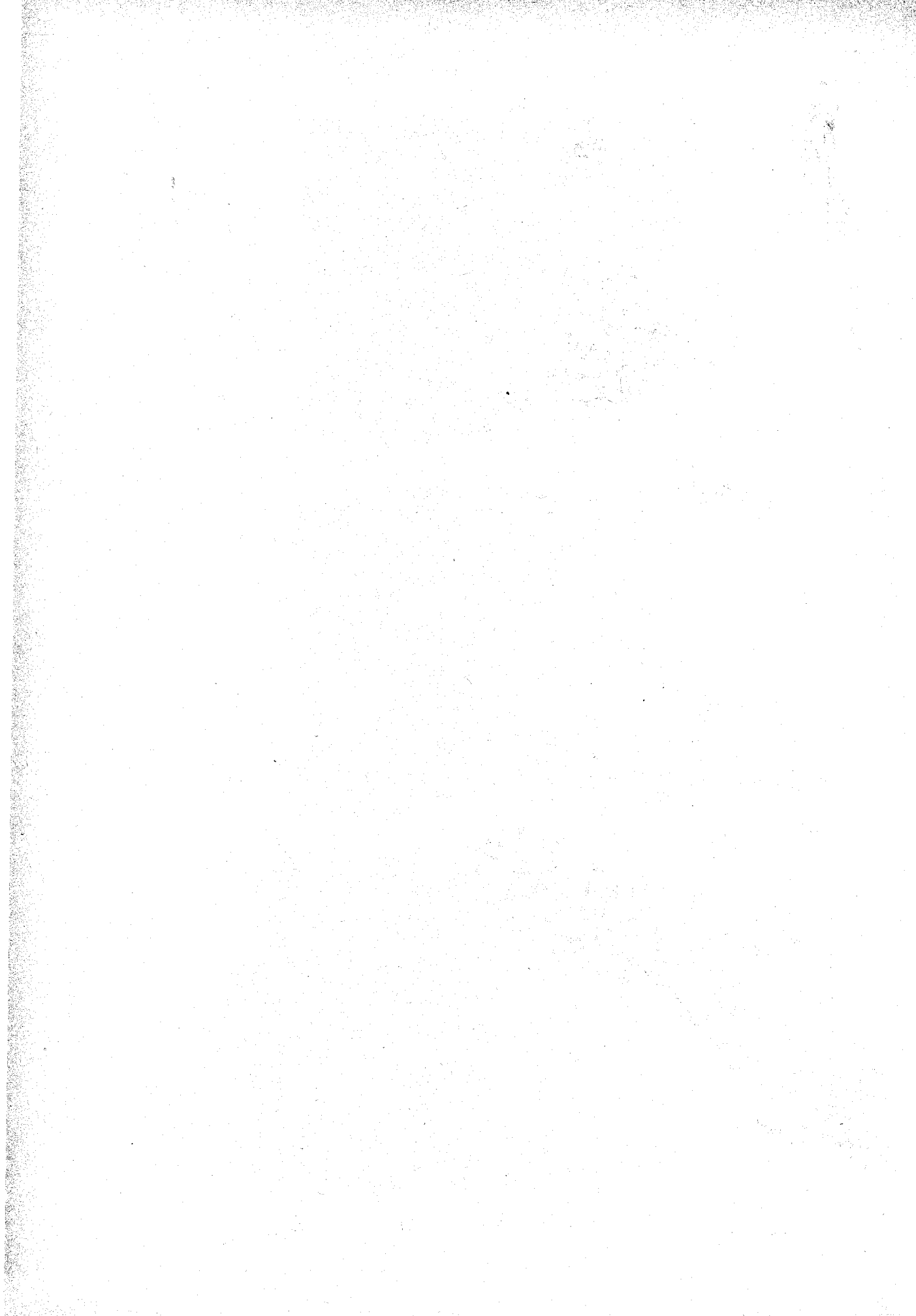
1



2



3



Capítulo XII

As poliglobulias policitemia vera

O aumento do número dos eritrócitos em cifras que excedam de modo significativo os valores normais para a idade e o sexo é denominado poliglobulia, condição também denominada eritrócitose ou policitemia. Todavia, no presente

capítulo, esta última expressão será reservada unicamente para designar uma condição mieloproliferativa, a policitemia vera ou primária. As demais condições serão denominadas poliglobulias, seguidas da especificação de seu meca-

Tabela XII-1
Tipos e causas de poliglobulias

I — Relativas:	— Desidratação — Poliglobulia de "stress"	
II — Absolutas:	Secundárias:	A) Poliglobulias hipóxicas: — Residência em grandes altitudes — Cardiopatias cianóticas congênitas — Doença pulmonar crônica — Obesidade extrema — "Shunts" arteriovenosos — Hemoglobinas anormais: a) com capacidade de transporte de oxigênio diminuída; b) com afinidade pelo oxigênio aumentada.
		B) Poliglobulias não hipóxicas: — Doença renal — Tumores cerebrais — Vários tipos de tumores — Síndrome de Cushing — Medicamentosas
	Primária:	Policitemia vera

nismo etiopatogênico ou etiológico.

Conforme pode ser visto na Tabela XII.1, as poliglobulias podem inicialmente ser classificadas como **absolutas** ou **relativas**. As primeiras apresentam um número absoluto de eritrócitos efetivamente aumentado. As segundas apresentam apenas um aumento relativo do número de eritrócitos, que surge apenas

como expressão da redução do volume plasmático. Estas não são verdadeiras poliglobulias e aqui são referidas apenas como advertência a ser considerada no diagnóstico diferencial de uma poliglobulia. A diferença entre estes dois tipos de poliglobulia está representada na figura 12.2.

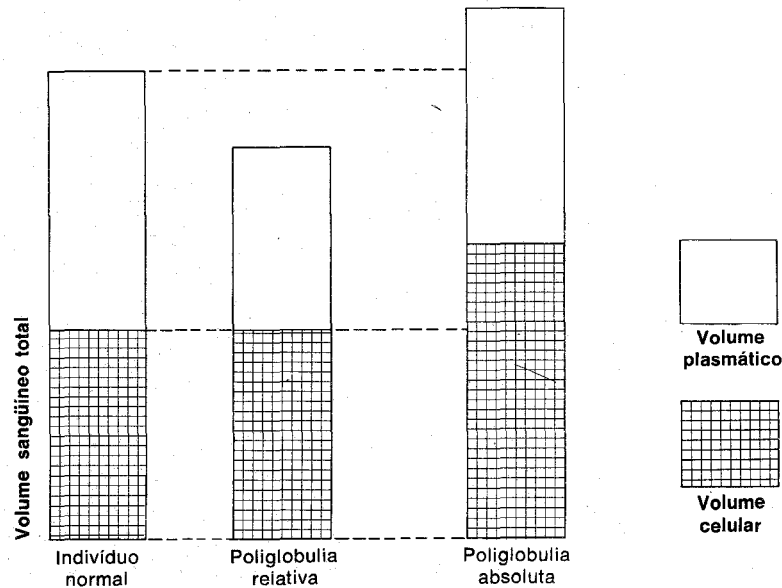


Figura 12.2 — Representação esquemática dos volumes plasmático e celular no indivíduo normal, na poliglobulia relativa (volume celular mantido / plasma diminuído) e absoluta (volume celular expandido / plasma mantido).

O aumento do número de eritrócitos não é demonstrado com fidelidade pelo hematócrito venoso. Mesmo em condições normais, este já não corresponde ao hematócrito corporal, pois há diferença entre a porcentagem de eritrócitos para o mesmo volume de sangue na veia e nos capilares: nestes há um número muito menor de eritrócitos que no sangue venoso. Em condições normais, pode-se estimar que o hematócrito do corpo situa-se em torno de 0,9 do hematócrito venoso. Esta correlação pode ser inteiramente inverídica na policitemia vera. Neste caso, como será discutido, pode ser

essencial a determinação do volume real eritrocitário presente em circulação. Isto é especialmente verdadeiro em presença de esplenomegalia mais ou menos volumosa.

Poliglobulias relativas

As poliglobulias relativas podem ser classificadas em duas formas, uma de explicação muito simples, a poliglobulia da desidratação, e outra de explicação menos óbvia, a denominada poliglobulia de "stress".

Poliglobulia de desidratação — uma re-

dução no volume do plasma ocasionado por desidratação pode elevar o número de eritrócitos de um modo transitório. Quando isto acontece, os sinais gerais de desidratação são muito nítidos. De qualquer maneira, a entidade deve ser lembrada, quanto menos não seja para interpretar corretamente o valor do hematócrito em pacientes desidratados e a sua queda após a correção hidro-eletrolítica.

Policitemia de "stress" — síndrome de Gaisböck — em 1905, Gaisböck descreveu um grupo de pacientes com hipertensão e cifras eritrocitárias elevadas, mas sem esplenomegalia. A contagem leucocitária era normal. Desde então, esta condição tem sido objeto de discussão e sua existência tem sido mesmo negada. Entretanto, a experiência da maior parte dos hematologistas demonstra a existência de um grupo de indivíduos com facies ligeiramente pletórico, moderadamente hipertensos, cujos valores eritrocitários encontram-se nos extremos mais elevados da normalidade. A determinação da volemia nestes casos, efetuada com ^{51}Cr , demonstra valores inteiramente normais. A referência a sua existência é importante apenas para considerações diagnóstica, pois afeta o mesmo grupo etário que a policitemia vera. Tanto nesta condição quanto na síndrome de Gaisböck, há normalidade cardio-respiratória.

A condição em termos hematológicos é de prognóstico benigno e não deve ser submetida a flebotomias e muito menos a tratamento citostático.

A etiologia é desconhecida e, possivelmente, alguns destes pacientes são apenas indivíduos com cifras hematológicas no extremo mais alto da normalidade, tendo mesmo Brown e colaboradores encontrado em alguns casos, valores da massa eritrocitária em nível quase supranormal.

Poliglobulias secundárias

As poliglobulias secundárias caracterizam-se por um aumento da massa eritrocitária circulante, gerada por uma eritropoiese expandida pela ação da eri-

tropoietina. Na maioria dos casos o aumento da eritropoietina obedece ao seu estímulo normal, a hipóxia. Em outros casos, entretanto, a eritropoietina é gerada por outros mecanismos. Erslev denomina a primeira forma como poliglobulia secundária "apropriada" e a segunda como "não apropriada", querendo significar com isto que a primeira resposta tem uma finalidade homeostática e a segunda não.

Poliglobulias devida à hipóxia

Residência em elevadas altitudes — a eritrocitose dos habitantes de locais extremamente altos é talvez a forma mais comum de poliglobulia secundária. Deve ser considerada como uma adaptação fisiológica e não um estado patológico. Mas, como salienta Erslev, esta adaptação fisiológica é efetuada à custa de um certo preço biológico: os indivíduos residentes nas grandes altitudes pagam por uma capacidade de transporte de oxigênio aumentada com problemas relacionados com a hipervolemia, a hiperviscosidade e a hiperventilação.

A medida que a pressão atmosférica diminui com a altitude, a tensão de oxigênio do ar inspirado cai, determinando hipoxemia arterial. Quando um indivíduo chega a um local de grande altitude imediatamente é desencadeado um certo número de ajustamentos fisiológicos destinados a impedir a hipóxia tecidual. Dentre estes mecanismos, um dos mais importantes é o aumento de concentração eritrocitária de 2,3-difosfoglicerato, com o que a curva de dissociação da hemoglobina é desviada para a direita (ver Capítulo III). Com isso há uma liberação mais fácil de oxigênio nos tecidos. A falha deste mecanismo conduz à síndrome da **doença aguda das montanhas**. Estes fenômenos são gradativamente complementados por outros mecanismos de adaptação, muito especialmente o aumento da massa eritrocitária circulante. Esta varia diretamente com a altitude: tanto mais alto o local, maior o nível eritrocitário, com o limite crítico de 6.000 m, quando a eritropoiese é blo-

queda. Quando estas pessoas retornam ao nível do mar o número de eritrócitos retorna gradativamente às cifras habituais. Em alguns moradores de grandes altitudes pode surgir uma forma de doença crônica das montanhas, denominada **doença de Monge**, que se caracteriza por marcada poliglobulia, dispnéia e cianose. Resulta provavelmente de doença pulmonar superposta à poliglobulia de altura (Hurtado).

Doença pulmonar crônica — em alguns pacientes com doença pulmonar crônica obstrutiva, com vaqueteamento dos dedos e cifras de oxigênio arterial baixas, é encontrada poliglobulia reativa, com aumento da massa eritrocítica circulante. Entretanto, numa investigação de Gallo e cols. foi demonstrado que apenas uma parte de enfisematosos torna-se hiperglobúlicos. O motivo desta resposta variável a um mesmo nível de hipóxia e de eritropoietina circulante não é conhecido. Em alguns destes pacientes com cifras extremamente elevadas pode ser necessário efetuar flebotomias para melhorar as condições da microcirculação. (Balcersak e Bromberg)

Doenças cardiovasculares — as cardiopatias congênitas com "shunt" arteriovenoso são caracteristicamente associadas com extrema cianose, vaqueteamento dos dedos e importante poliglobulia. Apesar do hematócrito elevado, que determina uma alta viscosidade sangüínea, os fenômenos patológicos associados a este aumento de viscosidade não são observados, por motivos desconhecidos. Geralmente antes da cirurgia reparadora, a maioria dos cirurgiões prefere corrigir o hematócrito para cifras em torno de 60%, com flebotomias.

Já nas doenças cardíacas adquiridas com descompensação crônica foi demonstrado por Chodos e cols. a presença de um aumento da massa eritrocitária. Entretanto este aumento não tem expressão hematocrítica, pois o aumento simultâneo do plasma corrige o hematócrito venoso.

Obesidade extrema — a obesidade extre-

ma pode determinar hipoventilação alveolar, hipercapnia, sonolência, hipoventilação central, num círculo vicioso que leva à sonolência cianótica descrita por Dickens em seu célebre personagem Pickwick, sendo por isto a entidade conhecida como "síndrome de Pickwick" (Ratto e cols.).

Alterações da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio — talvez destas a alteração a mais comum observada em patologia humana seja a presença de um nível elevado de carboxi-hemoglobina nos fumantes de charutos, cujas cifras podem atingir valores tão altos como 15 a 20% e determinar uma poliglobulia reativa (Lichtman, comunicação pessoal). Outra forma importante de inutilização da função respiratória de parte da hemoglobina circulante é representada pelas meta-hemoglobinemias de diferentes etiologias. Em alguns casos estas entidades podem dar lugar a poliglobulias reativas. Quando isto surge em casos de meta-hemoglobinemia congênita, a cor, bastante semelhante à cianose, pode levar a um diagnóstico errôneo de doença cardíaca cianótica congênita.

Outra condição extremamente interessante são as poliglobulias secundárias a defeito de transporte do oxigênio pela hemoglobina. Havendo uma maior avidéz de oxigênio por esta, a liberação do oxigênio nos capilares é deficiente, o que leva à hipóxia tecidual e ao aumento do nível de eritropoietina, com expansão da eritropoiese e poliglobulia resultante. Exemplos destas hemoglobinas com afinidade aumentada para oxigênio são as hemoglobinas Chesapeake, Yakima, Olympia, etc. São formas extremamente raras de hemoglobinopatias. (Lehmann e Huntsman)

Poliglobulias secundárias por causas não ligadas à hipóxia sistêmica

Doenças renais — uma obstrução parcial da artéria renal ou de suas tributárias pode causar hipóxia regional, circunscrita a uma região do rim e estimular a produção de eritropoietina. Condição semelhante também pode ser obser-

vada em transplantes, onde o aumento da eritropoietina poderia servir como sinal de alarme de uma rejeição incipiente (Erslev), método, entretanto, muito laborioso para ser utilizado na prática.

A causa mais freqüente, porém, de poliglobulias secundárias a processos renais, é constituída por lesões anatômicas dos rins. Estas lesões podem ser congênitas, como na doença policística, ou adquiridas, como nas hidronefroses ou nos carcinomas.

São relativamente raros os casos de poliglobulias ocasionados por doenças renais. Sua existência, entretanto, obriga a efetuar em todos os pacientes com eritrocitose uma urografia excretora. O achado de lesões renais pode permitir sua erradicação e a cura do paciente.

Doença do sistema nervoso central — a poliglobulia também acompanha algumas condições neurológicas, muito especialmente o hemangioblastoma cerebular. (Starr e cols.) Embora esta condição seja muito rara ela deve ser sempre considerada num paciente com eritrocitose e com oxigênio arterial normal. A presença de edema de papila pode ser um sinal importante. Raramente o diagnóstico diferencial entre um acidente vascular cerebral num policitêmico e a presença de uma poliglobulia secundária a uma lesão cerebral pode propor um problema clínico difícil. (Eramo e Levi).

Outros tumores — alguns raros casos de poliglobulias foram associados com tumores, como miomas uterinos, carcinoma hepático, feocromocitoma e carcinoma broncogênico. Em quase todos estes casos houve correção da cifra eritrocitária após a remoção do tumor. A hipótese mais razoável para explicar sua ocorrência seria a da síntese de hormônios eritropoietina-símiles por estes tumores. Isto foi possível provar experimentalmente em alguns casos (Erslev). Os relatórios mais interessantes sobre estas condições provêm de Hong-Kong, onde há uma conhecida prevalência de hepatocarcinomas: 10% destes pacientes apresentam eritrocitose. Nestes casos o problema tal-

vez se ligasse a uma síntese hepática do precursor da eritropoietina (ver Capítulo II).

Síndrome de Cushing — em alguns casos de síndrome de Cushing têm sido encontrado um certo grau de eritrocitose. Esta foi atribuída a um efeito dos glicocorticóides adrenais sobre a medula óssea, fato não confirmado. Outra explicação seria a de maior consumo de oxigênio, com hipóxia relativa a desencadeamento do mecanismo de controle mediado pela eritropoietina.

Poliglobulias iatrogênicas — as poliglobulias têm sido descritas em pacientes medicados com cobalto: a origem do fenômeno seria uma intoxicação anóxica dos tecidos (Erslev). Por isto seu uso no tratamento de anemias refratárias é inteiramente ilusório e contra-indicado. Outra droga capaz de estimular a eritropoiese em níveis elevados, mas que raramente podem atingir cifras poliglobúlicas, são os andrógenos (Gardner). Estes efeitos são discutidos no Capítulo precedente sobre as anemias aplásticas.

Policitemia vera

A policitemia vera, também denominada eritremia ou doença de Vaquez-Osler, é uma doença progressiva, de longa duração, caracterizada por uma proliferação das células de linhagem eritropoietica e do estroma, derivadas da célula primitiva pluripotente indiferenciada. No início há uma expansão da massa eritrocitária, que é seguida por uma proliferação simultânea ou sequencial das outras linhagens hematopoiéticas, tendo como resultado final o aparecimento de um quadro de panmielose (Wasserman).

Com a demonstração da existência de uma regulação hormonal da eritropoiese, foi verificado que a policitemia vera, ao contrário de outras formas de poliglobulias, apresentava um nível muito baixo de eritropoietina circulante. Isto obrigou os pesquisadores a procurar um mecanismo alternativo para explicar a excessiva produção de eritrócitos nesta condição. Destas, a mais aceita foi a ex-

plicação do fenômeno através do aparecimento de um novo clon celular, constituído por células precursoras da hematopoiese, não obedientes ao mecanismo normal (hormonal) controlador. As observações que apoiam este ponto de vista são as seguintes: 1) em contraposição com as poliglobulias secundárias, não foi demonstrada qualquer correlação entre a flutuação das cifras eritrocitárias na policitemia vera e o título de eritropoietina, embora a capacidade de produzir eritropoietina na policitemia vera não apresente qualquer deficiência; 2) culturas de células da medula óssea obtidas de portadores de policitemia vera não foram influenciadas *in vitro* pela eritropoietina, ao contrário das células normais ou de pacientes com poliglobulias secundárias (Krantz). Outras evidências também apontam a existência de uma população residual normal de eritrócitos eritropoietina-responsiva nos pacientes com policitemia vera (Krantz, Prchal). Estas células persistem mesmo na fase ativa da doença.

A causa desta hiperatividade autônoma das células pluripotentes ainda não foi esclarecida. O achado de uma policitemia em camundongos induzida por vírus (Mirand) oferece uma boa base comparativa. Possivelmente o vírus teria introduzido uma alteração no genoma da célula indiferenciada, induzindo a formação de um clon celular neoplásico. Mas como em todos os outros casos de doenças neoplásicas proliferativas esta explicação é apenas uma especulação e provas experimentais da origem viral da condição não são disponíveis.

O ritmo aumentado de produção eritrocitária leva a níveis elevados a cifra de eritrócitos no sangue periférico. Possivelmente por um mecanismo compensador, para aliviar os inconvenientes da alta viscosidade de um sangue com um hematócrito elevado, o organismo aumenta o volume do plasma. Por isto, na policitemia vera encontra-se um aumento global do sangue circulante, devido principalmente à expansão da massa eritrocitária, mas também, em parte, pela

expansão do volume plasmático. Este processo é de instalação lenta, obtido por um ligeiro excesso de produção de eritrócitos em relação à sua destruição. Isto explica porque o grau de hiperatividade medular verificado pelo simples exame da medula óssea não demonstra em geral uma hiperplasia eritróide prevalente. Por exemplo, a simples duplicação da atividade eritropoiética da medula determina ao fim de quatro meses a duplicação do número de eritrócitos circulantes, desde que sua sobrevivência permaneça a mesma, o que realmente sucede na policitemia. Estudos da eritrocinese com ⁵⁹Fe são mais aptos a demonstrar esta hiperatividade da eritropoiese do que o simples estudo morfológico. E ao mesmo tempo demonstram que a eritropoiese existente na medula óssea é do tipo eficaz com a produção de eritrócitos cuja sobrevivência é normal. Estes estudos também demonstram que os depósitos de ferro, utilizados para a formação de um número anormalmente elevado de eritrócitos, tornam-se muito pobres. Isto pode ser agravado iatrogenicamente com a realização de sangrias, ou de modo espontâneo pela ocorrência de sangramentos digestivos, já que estes pacientes exibem com frequência úlceras pépticas. Estas perdas podem determinar a produção de hemácias hipocrômicas e microcíticas. Por vezes observam-se em pacientes tratados apenas com flebotomias até a ocorrência de poliglobulias hipocrômicas. A presença da hipocromia e microcitose pode representar paradoxalmente um grande alívio para estes pacientes, pois o hematócrito (e por sua vez a viscosidade) poderá se tornar muito mais baixo do que a contagem eritrocitária faria prever (Erslev).

A exteriorização clínica da policitemia vera depende, basicamente, em sua fase "eritrocítica" (Wasserman) ou seja em sua fase inicial, que pode durar até 20 anos, do aumento da massa eritrocitária circulante. A distensão dos capilares e o engurgitamento vascular são responsáveis pela maioria das manifestações clínicas. Como todos os tecidos são

pletóricos, a sintomatologia pode ser a mais variada possível, como será discutido em seguida. O aumento do hematócrito condiciona a hiperviscosidade e esta, por sua vez, diminui a velocidade do fluxo sanguíneo, criando condições ótimas para o advento dos fenômenos trombóticos. Por sua vez, a distensão capilar cria condições vasculares ideais para o aparecimento de fenômenos hemorrágicos, os quais têm como um cofator importante os defeitos plaquetários encontrados no número excessivo de plaquetas disponíveis. Também este número excessivo, assim com o excesso de eritrócitos, parece interferir num sentido negativo no mecanismo normal da hemostasia primária. Assim, esta associação de trombose com hemorragias constitui a curiosa dualidade patológica da policitemia vera, somente encontrada também em outra condição mieloproliferativa, a trombocitemia hemorrágica.

O aumento do metabolismo dos ácidos nucléicos associado com a expansão da hematopoiese é responsável pela hiper-uricemia sempre encontrada nestes casos, que em certos casos, por razões não conhecidas, evolve para uma exteriorização gotosa, por vezes prevalente no quadro clínico destes pacientes. Possivelmente, por outro lado, a basofilia associada determina níveis de histamina elevados, explicando a grande freqüência com que o prurido é encontrado (Gilbert e cols.).

Não há hipoxemia na policitemia vera e a saturação do oxigênio do sangue é aumentada, embora os pacientes possam apresentar cianose pela presença de mais de 4 gr de hemoglobina desoxigenada no sangue. A associação simultânea desta cianose com um elevado nível de hemoglobina oxigenada deve-se à incapacidade do pulmão para oxigenar esta imensa massa eritrocitária e confere a cor peculiar destes doentes, vermelho-violácea, semelhante à do vinho tinto.

Incidência — a policitemia vera é uma condição incomum que afeta principalmente os homens na quinta ou sexta década da vida. Casos em indivíduos

mais jovens são muito raros. Não há uma clara prevalência racial, embora a condição possa ser encontrada em algumas estatísticas com uma maior prevalência em judeus. Não há qualquer história de incidência familiar.

Manifestações clínicas — segundo Wasserman, a história natural da policitemia vera pode ser dividida em três fases. A primeira seria a **pré-clínica** ("developmental"). A segunda seria a fase "**eritrocitótica**", que corresponderia à fase de estado da doença. Finalmente a terceira fase seria denominada "**esgotada**" ("spent"). Esta tanto pode ser representada pela metaplasia mielóide hepato-esplênica, e desta evoluir para a leucemia mieloblástica, como pode evoluir diretamente para a fase leucêmica terminal, sem a presença clínica da fase metaplásica. Aliás, todas as etapas deste processo evolutivo podem ter uma exteriorização frustrada, subclínica.

A fase assintomática, pré-clínica, ocorre num grande número de casos e não é diagnosticável, a não ser "a posteriori" pela evolução da doença. São representados por indivíduos com cifras eritrocitárias moderadamente elevadas, ou nos quais um exame clínico mais apurado ou uma radiografia do abdome, demonstra uma esplenomegalia inexplicável. Posteriormente, com a evolução, poderá ser verificado que estes dados constituam as primeiras manifestações de uma policitemia vera.

A **fase clínica** inicia-se habitualmente pela fase eritrocitótica de Wasserman, na qual o paciente exhibe o facies pletórico, típico da condição, com a coloração vermelho-violácea própria. As conjuntivas e escleróticas apresentam-se congestas e não raramente a hiperemia foi previamente interpretada como um processo inflamatório ou alérgico ocular e tratado como tal. As mucosas apresentam um tom vermelho-azulado, especialmente nítido no palato, que deve ser examinado à luz natural. As mãos são túmidas, vermelho-vinho, com um certo grau de cianose ungueal. Na maioria das vezes o aspecto do paciente permite ao observa-

Tabela XII/3

Hospital dos Servidores do Estado Pacientes com policitemia vera Efeitos do tratamento sobre os sintomas Número de pacientes = 17				
Sintomas	Com sintomas	Completamente aliviados	Parcialmente aliviados	Não aliviados
Fatigabilidade	7	6	1	—
Cefaléia	14	9	5	—
Tonteiras e zumbidos	14	9	5	—
Dor precordial	2	1	1	—
Dores nas extremidades	3	1	2	—
Claudicação intermitente	1	—	1	—
Prurido	4	3	1	—
Perturbação da visão	6	4	2	—
Ardência nos olhos, dor com lacrimejamento	9	6	3	—
Perda de peso	6	6	—	—
Perturbações neurológicas com parestesias	4	4	—	—
Palpitações, nervosismo	4	3	1	—
Impotência	1	—	1	—

dor experimentado um diagnóstico ectoscópico. As queixas são várias, quase sempre se referindo à cefaléia, sensações mal definidas na cabeça, estado vertiginoso ou zumbidos. (Tabela XII.3) Perturbações visuais são também referidas com muita frequência: visão imprecisa, escotomas e por vezes diplopia. Alguns pacientes vêm com queixas circulatórias, especialmente dores anginosas ou claudicação intermitente. Outros têm queixas digestivas: desconforto epigástrico, sensação de plenitude pós-prandial ou mesmo dor epigástrica. Por vezes esta assume o ritmo próprio da úlcera péptica, que não raramente pode abrir o quadro clínico com exteriorização hemorrágica, que em alguns casos pode ser muito grave. Não é raro que os pacientes refiram dor ou desconforto no hipocôndrio esquerdo, sempre acompanhada de sensação de plenitude gástrica, ocasionada pela esplenomegalia. Uma queixa extremamente comum é o prurido e o autor já viu uma paciente que peregrinou por mais de um ano pelos consultórios de dermatologistas e alergistas com esta única queixa, premonitória de um qua-

dro de policitemia vera. Geralmente estes doentes referem um aumento do prurido após o banho.

O exame físico revela o já assinalado aspecto pletórico com a cianose violácea própria da condição. O fundo de olho mostra uma retina intensamente corada, com veias extremamente engurgitadas. O mais importante achado físico é o de uma esplenomegalia, que pode ser encontrada em três quartos dos pacientes, por ocasião do diagnóstico. O tamanho do baço é muito variável e a sua consistência é moderadamente aumentada. Quando não se conseguir palpar o baço deve-se proceder à radiografia do abdome após a ingestão de uma bebida gasosa: a distensão gástrica permite avaliar com muita precisão a existência ou não de esplenomegalia. O fígado também pode ser encontrado aumentado, mas em geral, de modo discreto no início da enfermidade. A pressão arterial o mais das vezes revela apenas um grau moderado de hipertensão sistólica. A presença de uma verdadeira hipertensão, com cifra diastólica alterada, indica a existência de doença hipertensiva associada. Não rara-

mente o paciente policitêmico tem queixas para-articulares do tipo gotoso. Esta raramente assume a forma clássica de podagra. Geralmente são crises atípicas, de flogose para-articular, com um aspecto inflamatório local, que não raras vezes é confundido com um processo piogênico. A localização é variada, como próximo aos tornozelos e na região dorsal dos pés, podendo também ocorrer nos membros superiores.

Esta fase eritrocitótica pode durar de 5 a 20 anos. Quando corretamente controlada, pode evoluir silenciosamente. Quando abandonada ao seu curso, evolve em prazo mais ou menos curto para um acidente vascular trombótico ou um acidente hemorrágico, evolução esta infrequente na atualidade. Após esta fase eritrocitótica o paciente evolui para a **fase denominada "esgotada"**. Esta caracteriza-se clinicamente pela expansão do baço, que se torna mais duro, pois perde sua condição parcialmente congestiva e apresenta-se inteiramente metaplásico, passando a ter uma função hematopoietica ativa. O fígado também aumenta, embora em menor proporção. O paciente muito lentamente vai-se tornando pálido, e pouco a pouco surgem as queixas anêmicas de dispnéia de esforço. Não infrequentemente nestes pacientes idosos, com deficiências vasculares associadas, surgem queixas de angina de esforço ou de claudicação intermitente, resultado conjugado da deficiência do calibre vascular e do conteúdo eritrocitário do sangue circulante, que ocasionam a hipóxia do músculo cardíaco ou do membro inferior. Em alguns casos a esplenomegalia torna-se tão prevalente, que passa a constituir a principal queixa do paciente. O encarceramento gástrico, entre este baço aumentado e a hepatomegalia, gera sensação de plenitude com a ingestão de quantidades mínimas de alimento, o que pode terminar levando estes pacientes a grave desnutrição. Como a eritropoiese extra-medular instalada é em grande parte ineficaz, há uma grande destruição de eritroblastos, que não tinham condições de evoluir para uma maturação normal, o que agrava o já sobre-

carregado metabolismo do ácido úrico destes pacientes, tornando mais intensos os fenômenos gotosos, que por vezes podem assumir características tofáceas. Nesta fase há um grande aumento plaquetário, por vezes, que pode determinar um quadro hemorrágico, do tipo trombocitêmico. Essas manifestações podem ser muito raramente cutâneas. O mais das vezes ocorrem em sítios previamente lesados, como por exemplo em úlcera péptica, cuja incidência é elevada nestes pacientes, determinando quadros de hemorragia digestiva. Muitos pacientes falecem nesta fase, seja de insuficiência cardíaca, seja de complicações infecciosas, seja de insuficiência renal gotosa. Outros evoluem para o quadro da **leucemia aguda terminal**. Esta porém, pode seguir-se imediatamente à fase eritrocitótica, sem a fase de metaplasia mielóide intermediária. Nesta fase final há geralmente um aumento relativamente rápido da esplenomegalia, com uma intensa desglobulização do paciente, que se torna muito pálido. Surgem equimoses e petéquias e o exame do sangue periférico demonstra um aumento do número de células blásticas com trombocitopenia. O paciente falece em prazo curto, com insuficiência cardíaca anêmica, ou em quadro séptico ou purpúrico, determinado pelo nível muito baixo de granulócitos ou de plaquetas.

Exames hematológicos — na fase eritrocitótica há um característico aumento de eritrócitos, que podem atingir cifras de 8 milhões de células p. mm³. A hemoglobina pode ascender a mais de 20 gramas e o hematócrito atingir valores tão elevados como 75%. Estas cifras muito elevadas são raramente encontradas hoje em dia. As cifras mais elevadas, relatadas pelos primeiros autores a descrever a entidade, eram provavelmente errôneas, devido a uma metodologia inadequada. O número de leucócitos é praticamente sempre elevado nas formas primárias, servindo como um elemento importante para a distinção com as formas secundárias, nas quais a leucocitose quase sempre é inexistente. Entre os leucócitos po-

dem ser encontrados alguns mielócitos e muito raramente formas mais imaturas. Em alguns pacientes, pode mesmo ser encontrado um quadro leucemóide, com cifras leucocitárias que podem atingir mesmo 40 ou 50.000 leucócitos, com desvio até pró-mielócitos e mesmo mieloblastos. O autor teve mesmo ocasião de ver um caso em que havia superposição do aspecto morfológico da leucemia mielóide crônica ao de uma policitemia vera. O número de plaquetas é sempre muito elevado, não sendo raras cifras acima de 1 milhão. Nestes casos o coágulo pode ser irretrátil. A determinação do número de reticulócitos demonstra uma cifra porcentual geralmente baixa, o que se explica pelo número elevado de hemácias e pela atividade medular apenas moderadamente exaltada, própria da policitemia, como já foi discutido. O número absoluto de reticulócitos é no entretanto quase sempre um pouco elevado. O estudo citoquímico demonstra, de importante, uma fosfatase alcalina dos leucócitos aumentada na maioria dos casos, mas que também pode estar normal ou diminuída (Anstey). Todos estes achados, como se vê, são variáveis, e em casos de diagnóstico difícil, como nas formas incipientes, não oferecem um subsídio decisivo.

Também o estudo da medula óssea é pouco informativo; o material é de difícil obtenção, pois com frequência vem diluído no número elevado de eritrócitos. Quando de boa qualidade, demonstra uma hiperplasia global de medula hematogênica, com prevalência eritropoiética, na qual predomina as formas hemoglobinizadas de eritroblastos. Muito característica é a grande hiperplasia megacariocítica, sempre presente. A granulocitopoiese não oferece em geral aspectos particulares. Todos estes dados podem ser avaliados com muito mais segurança com a biópsia da medula, efetuada com agulha própria. Além do que, este método não tem a desvantagem da contaminação pela massa eritrocitária presente.

Na fase esgotada, com o apareci-

mento da metaplasia mielóide, surge no sangue periférico um grau progressivo de anisocitose, não presente na fase eritrocitótica. A morfologia eritrocitária vai-se tornando cada vez mais alterada, até assumir o grau extremo de anisopoiquiloicitose da metaplasia mielóide de qualquer origem, com suas numerosas hemácias em lágrimas. Simultaneamente vão surgindo eritroblastos em circulação e o quadro leucocitário assume uma forma francamente leucemóide, com presença de formas semi-maturas da série branca, e mesmo de alguns mieloblastos e pró-mielócitos. A presença deste pequeno número de mieloblastos não deve ser interpretada como diagnóstica de crise blástica, mas simplesmente como um aspecto próprio da metaplasia. O número de plaquetas continua muito elevado (ao contrário da fase blástica), e estas apresentam formas muito bizarras, podendo mesmo ser encontrados megacariócitos, ou seus fragmentos, em circulação. O número de reticulócitos é variável e as colorações citoquímicas não oferecem aspectos particulares. A punção da medula óssea é em geral branca nesta fase. Já a biópsia oferece o aspecto clássico mielofibrótico próprio desta etapa, na qual se vê uma grande proliferação de fibrócitos e fibroblastos e escasso tecido hematopoiético, no qual ainda persistem com frequência numerosos megacariócitos.

Na fase leucêmica há um aumento do número de blastos em circulação, que se tornam francamente dismórficos, com núcleo prevalente e nucléolos volumosos. Há um agravamento da anemia, que perde seu caráter leucoeritroblástico da fase metaplásica. O número de plaquetas pela primeira cai nesta condição, sendo este um excelente dado para suspeitar a crise leucêmica. Pois esta muitas vezes é de diagnóstico incerto, ao contrário do que seria lógico supor. Muitos pacientes em fase metaplásica apresentam um número relativamente elevado de blastos em circulação e a decisão de considerá-lo como em fase metaplásica final, ou em fase francamente leucêmica, é muitas

vezes opinativa e varia de um especialista para outro. Por isto a incidência de transformação leucêmica varia muito nas diferentes estatísticas (Landaw).

Outros estudos laboratoriais: os níveis de vitamina B12 são aumentados acima de 900 pg/ml na maioria dos casos na fase eritrocítica (Gilbert e cols.). A saturação arterial do oxigênio é sempre normal. Os testes de função pulmonar são igualmente normais. A determinação do ferro sérico é muito variável: no paciente não tratado na fase eritrocítica apresenta níveis normais altos, com a transferrina normalmente saturada. O ritmo de renovação do ^{59}Fe é geralmente também aumentado nesta fase e a eritropoiese basicamente medular. Na fase metaplásica o estudo radioisotópico demonstra a prevalência hepato-esplênica de eritropoiese. Os níveis séricos e urinários de ácido úrico são elevados na maioria dos casos em todas as fases da doença. O nível da histamina também é elevado. A desidrogenase láctica e as transaminases glutâmico-pirúvica e oxaloacética séricas estão em níveis normais nos casos não complicados. O mapeamento cromossomal pode demonstrar alterações inespecíficas, mas na maioria dos casos estes achados foram encontrados após terapêutica citostática, o que os tornam de valor discutível (Wuster-Hill e cols.). A presença do cromossoma Philadelphia não foi observada em nenhum caso de policitemia vera autêntico.

Diagnóstico — todos estes dados relatados permitem estabelecer a suspeita diagnóstica de um caso de policitemia vera. Sobretudo permitem na maioria dos casos excluir as formas secundárias. Entretanto o diagnóstico final tem de ser baseado na demonstração da existência de uma massa eritrocitária aumentada. Isto pode ser feito com segurança utilizando a técnica com a marcação dos eritrócitos com ^{51}Cr . Embora estes resultados possam ser expressos por kg de peso corporal e comparados com os valores normais, isto não é satisfatório por haver uma correlação muito pobre entre o volume do sangue circulante e o compo-

nente de gordura do peso corporal. Por outro lado, esta correlação é muito precisa entre o peso corporal sem gordura e o volume sangüíneo (Muldowney). Entretanto a determinação do peso corporal por estes métodos (espaço de uréia, espaço de antipirina, etc.) é muito trabalhosa para o uso clínico geral, sendo suficiente estabelecer a correlação entre a massa celular encontrada e o peso e altura do paciente (superfície corporal). Por este meio será possível distinguir um caso de policitemia verdadeira de uma poliglobulia relativa, e estabelecer qual o excesso de eritrócitos de um caso particular de policitemia vera. (Wetherley-Mein)

Um método que seria particularmente útil para distinguir as formas secundárias de poliglobulias da policitemia vera seria a dosagem da eritropoietina. Infelizmente, entretanto, até o momento esta determinação é de realização difícil, e somente acessível a laboratórios de pesquisa científica.

O mais difícil problema diagnóstico é representado pelos casos frustos ou incipientes, com cifras eritrocitárias medianamente elevadas, cuja determinação da massa total eritrocitária é encontrada em níveis pouco acima dos normais. Nesta situação, não se dispõe de outros dados decisivos para o diagnóstico, e dados acessórios, como a leucocitose e a trombocitose, podem não estar presentes também. Nestes casos o diagnóstico só poderá ser efetuado pela evolução. Esta por vezes é muito lenta em sua transição desta fase pré-clínica para a fase eritrocítica (Wasserman).

Tratamento e curso clínico — Se o paciente não falece em consequência de um acidente trombótico ou hemorrágico, o que não é usual, a policitemia vera apresenta uma evolução relativamente benigna. Estes pacientes corretamente tratados podem sobreviver até mais de 20 anos, sendo habitual sobrevidas de 12 a 15 anos. O tratamento pode ser didaticamente dividido em duas fases. A primeira é a correção urgente da hipervolemia com suas implicações. Esta é efe-

tuada por meio de flebotomias, as quais podem ser efetuadas cada 48 horas, removendo cerca de 500 ml de cada vez. Cuidado especial deve ser tomado com os indivíduos mais velhos, portadores de arteriosclerose avançada, cuja tolerância pelo desequilíbrio volêmico causado pela sangria pode ser muito crítico. Nestes casos é conveniente proceder a flebotomias em ritmo e volumes menores, o que deve ser determinado empiricamente para cada caso. Após as primeiras remoções de sangue não há uma queda apreciável do hematócrito, devido à grande reserva eritrocitária existente. Mas após algumas sangrias começa a se estabelecer a correção do hematócrito, que pode ser considerada satisfatória ao atingir a cifra de 55%. Esta fase do tratamento é importantíssima e deve ser iniciada tão logo o diagnóstico seja estabelecido em bases corretas, pois um paciente hipervolêmico está sempre em risco iminente de sofrer um acidente trombótico.

Simultaneamente, ou imediatamente após as flebotomias, deve ser instituído o tratamento citostático. Este pode ser efetuado com o auxílio de radioisótopos ou com agentes alcoilantes. No primeiro caso utiliza-se o ^{32}P , introduzido por Lawrence, em 1940, para o controle desta condição. Os resultados são excelentes, como atestam as várias estatísticas publicadas, inclusive em nosso meio no Hospital dos Servidores do Estado (Salles Fonseca, 1962). (Tabela XII.3). A administração do rádio-fósforo, geralmente efetuada por via venosa em doses em torno de 4 milicuries, permite irradiar a medula óssea durante toda a vida biológica deste isótopo, pois o mesmo vai se localizar preferencialmente no esqueleto, onde emite raios beta, de penetração de cerca de 5 mm. Após uma única administração, ou raramente de duas, os pacientes entram em remissão, isto é, os níveis eritrocitários corrigidos pela flebotomia não retornam a valores elevados e assim persistem por prazo de 3 a 5 anos. Da mesma forma, há correção da esplenomegalia e da leucocitose e trombocitose. Tudo fazia crer que este isótopo fosse o agente ideal para o con-

trole da condição. Todavia, nos últimos anos (Landaw), tem sido observado um número significativamente maior de leucemias agudas nos pacientes tratados com radioisótopos, do que nos policitêmicos tratados com outros métodos. Isto tem motivado o seu gradual abandono e na atualidade há preferência pelo tratamento com drogas citostáticas, embora este método seja bem menos confortável para o paciente que o anterior, dando remissões muito mais curtas. Dos agentes citostáticos utilizados, o mais habitual é o busulfan (Myleran). A droga é administrada por via oral em doses diárias de 6 a 8 mg para um adulto de 60 a 80 kg em seu primeiro curso. Este pode durar 10 a 15 dias no máximo. O tratamento é interrompido e o paciente controlado após 2 semanas da interrupção. Se não houve recorrência da eritrocitose o mesmo é mantido em observação e nova série é somente efetuada após as cifras eritrocitárias se elevarem. E sempre que tal suceder novas séries do medicamento são administradas, de preferência em doses menores e por períodos mais curtos. Deve-se controlar a cifra de granulócitos e muito especialmente a de plaquetas, pois estas são muito sensíveis à ação da droga. A trombocitopenia (amegacariocítica) é o único risco a ser temido realmente com o tratamento com este citostático. Os casos de aplasia medicamentosa são raros, embora muito graves. Após um certo número de cursos de busulfan obtém-se uma mielosupressão adequada e o paciente entra em remissão. Esta deve ser acompanhada em intervalos regulares, e tão logo haja evidência de recaída o medicamento deve ser restabelecido, sempre em cursos de 5 a 10 dias, conforme já foi explicado. O número de cursos necessários, assim como as doses utilizadas e a duração dos mesmos, são muito variáveis de um caso para o outro e devem ser rigorosamente individualizados. Como se vê o controle dos pacientes com este citostático é mais trabalhoso para o médico e menos confortável para o doente que com o ^{32}P . Entretanto, ao que tudo indica, a incidência de transformação leucêmica é menor, e compa-

rável com os dos casos tratados somente com flebotomia. Isto faz com que seja o único tratamento recomendado atualmente. Pode-se, alternativamente, utilizar outro citostático, como o melfalan, recomendado por Rundless pela menor incidência de aplasias irreversíveis com o seu uso do que com o busulfan.

Junto com o tratamento citostático deve ser corrigido o problema associado da hiperuricemia. O paciente deve ser advertido para ingerir maior quantidade de líquidos, sobretudo no verão, afim de manter um fluxo urinário adequado. Simultaneamente deve ser administrado alopurinol, para bloquear a conversão das hipoxantina em xantina e desta em ácido úrico, pela inibição da xantina-oxidase. As doses diárias habituais são de 200 a 400 mg para um adulto de 60 kg. O paciente deve ter seus níveis de ácido úrico controlado periodicamente e a droga deve ser dada indefinidamente, em dose de manutenção, em todos os casos que houver tendência permanente à hiperuricemia.

Com o advento da fase "esgotada", em que se instala uma mielofibrose quase sempre acompanhada de metaplasia mielóide espleno-hepática, como já foi dito, toda terapêutica mielosupressiva deve ser interrompida. Nos casos da anemia ser muito intensa, o paciente pode ser medicado com andrógenos, que por vezes determina uma reexpansão da eritropoiese, com correção da anemia (Gardner). A hiperuricemia pode agravar-se nesta fase e deve ser controlada como foi dito. Por vezes, estes pacientes chegam a níveis de anemia que obrigam à reposição transfusional. Como são em geral portadores de grandes esplenomegalias, os resultados transfusionais são quase sempre medíocres, criando um problema de difícil solução.

A fase blástica praticamente não tem solução. Podem ser tentados os medicamentos habitualmente utilizados para o controle das leucoses mieloblásticas, como o arabinosídeo-C, a daunoblastina e a 6-mercaptopurina. Os resultados são uniformemente maus e os pacientes ge-

ralmente falecem em um prazo muito curto.

Complicações — as complicações surgidas no decurso da policitemia vera podem ser devidas tanto à doença em si, como ao tratamento. Entretanto, certas condições evolutivas, como o metaplasia mielóide, a trombocitemia e a leucemização final não devem ser compreendidas como complicações e sim como manifestações evolutivas da condição. Como tal já foram discutidas no texto deste capítulo.

Das complicações atribuíveis à própria doença, a mais comum é a *trombose*, cuja tradução mais freqüente é o acidente vascular cerebral. Paradoxalmente esses casos têm um prognóstico melhor que nos pacientes não policitemicos, o que se deve à sua dupla etiopatogenia: a redução da luz vascular, habitual em pacientes deste grupo etário, mais a hiperviscosidade do sangue. Como esta última é corrigível, poderá novamente se restabelecer uma circulação, com um reparo mais ou menos completo, dependendo da zona e da extensão do acometimento. Mas de qualquer maneira a recuperação é muito superior ao que se observa nos pacientes puramente ateroscleróticos, de um modo geral. O mesmo se refere aos acidentes coronarianos. É evidente que tudo isto se refere aos casos de acidentes limitados, pois em caso de trombose de vasos maiores, a mortalidade é muito alta no paciente policitemico.

A segunda complicação importante da doença é a *hiperuricemia*. Esta em geral somente determina os problemas gotosos, já referidos. Em alguns pacientes, porém, pode ocorrer insuficiência renal de origem gotosa crônica. O mais comum é que esta surja de modo agudo, em consequência de intervenção terapêutica. Isto se deve geralmente à administração dos citostáticos sem cuidados adequados de aferir a uricemia e manter um fluxo urinário aumentado, com a alcalinização da urina, se necessário. Simultaneamente o paciente deve ser medicado com o alopurinol, bloqueador da xantina-oxidase, como já foi dito. O controle da

insuficiência renal aguda ocasionada pela administração de citostáticos será discutido no capítulo sobre leucemias agudas, condições que determinam esta complicação de modo menos infrequente.

A segunda complicação atribuível à medicação é a aplasia medular. O autor já teve oportunidade de ver um caso devido ao ^{32}P e um correlacionado com o busulfan. O primeiro evoluiu para uma aplasia completa, irreversível, com o óbito da paciente. O segundo determinou apenas uma púrpura amegacariocítica, com lenta e incompleta recuperação. Todo paciente que apresentar trombocitopenia no decurso de tratamento com busulfan deve suspender o uso da droga. Por vezes, porém, a trombocitopenia é manifestação precoce da agudização terminal da condição.

Referências bibliográficas

- Balcersak, S.P. e Bromberg, P.A.: Secondary Polycitemia. In: Berlin et al: Polycythemia, op. cit. pg. 19.
- Berlin, N.I. Jaffé, E.R. e Miescher, P.A.: Polycythemia (A Seminars in Hematology Reprint — October 1975 and January 1976). Grune & Stratton ed. New York, 1976.
- Brown, S.M. Gilbert, H.S., Krauss, S. e Wasserman, L.R.: Spurious (relative) polycythemia: a nonexistent disease. Amer. Jour. of Medicine, 50: 200, 1971.
- Chodos, R.B., Wells, R. Jr., e Chaffee, W.R.: A study of ferrokinetics and red cell survival in congestive heart failure. Am. J. Med. 36: 553, 1964.
- Eramo, N. d' e Levi, M.: Neurological symptoms in blood diseases. Harvey Miller & Medcalf ed. London, 1972.
- Erslev, A.J. e Gabuzda, T.G.: Pathophysiology of Blood. Saunders ed., Philadelphia, 1975.
- Fonseca, A.S.: Polycitemia vera. Bol. Centro Est. Hosp. Serv. Est. 14: 227, 1962.
- Gallo, R. et al: Erythropoietic response in chronic pulmonary disease. Arch. Intern. Med. 113: 559, 1964.
- Gardner, F.H.: Erythropoietic Activity of different androgens. In: Androgens in the anemia of bone marrow failure: Symposium held in conjunction with the American Society of Hematology. San Francisco, California, 1971. Syntex Lab. ed. Palo Alto, California, 1971.
- Gilbert, H.S., Warner, R.R.P. e Wasserman, L.R.: A study of histamine in myeloproliferative disease. Blood, 28: 795, 1966.
- Hurtado, A.: Some clinical aspects of life at high altitude. Ann. Int. Med. 53: 247, 1960.
- Krantz, S.B.: Response of polycythemia marrow to erythropoietic in vitro. J. Lab. Clin. Med. 71: 999, 1968.
- Landaw, S.A.: Acute leukemia in polycythemia vera. Seminars in Hematology, 13: 33, 1976.
- Lawrence, J.H.: Polycythemia: physiology, diagnosis and treatment based on 303 cases. Grune & Stratton ed. New York, 1955.
- Mirand, E.A.: Autonomously erythropoiesis induced by a virus. Seminars in Hematology, 13: 49, 1976.
- Muldowney, F.P.: The relationship of total red cell mass to lean body mass in man. Clinical Science. 16: 163, 1957.
- Prchal J.F. e Axereld A.A.: Bone marrow response in polycythemia vera. New Engl. J. Med. 289: 1382, 1974.
- Ratto, O., Brescoe W.A. Morton J.W., e Comroe J.H., Jr.: Anoxemia secondary to polycythemia and polycythemia secondary to anoxemia. Amer. J. Med. 19: 958, 1955.
- Rundles, R.W.: Chronic granulocytic leukemia. In Williams, W.J. et al. Hematology. McGraw Hill ed, New York, 1972, Pg. 680.
- Russel, R.P. e Conley, C.L.: Benign polycythemia: Gaisbock syndrome. Arch. of Int. Med. 114: 734, 1964.
- Starr, G.F., Stroebel, C.F. e Kearns, T.P.: Polycythemia with papilledema and infratentorial vascular tumors. Ann. Int. Med. 48: 978, 1958.
- Wasserman, L.R.: The Treatment of polycythemia vera. Seminars in Hematology, 13: 57, 1976.
- Wetherley-Mein, G.: The myeloproliferative disorders. In: Blood and its disorders, Hardisty, R.M. e Weatherall, D.J. Blackwell Scientific Pub. London, 1974. Pg. 1155.
- Wuster-Hill, D. et al.: Cytogenetics studies in polycythemia vera. Seminars in Hematology, 13: 13, 1976.
- Zanjani, E.D.: Hematopoietic factors in polycythemia vera. Seminars in Hematology, 13: 1, 1976.

Capítulo XIII

Introdução à fisiopatologia da granulocitopoiese; as neutropenias e a agranulocitose

Neste capítulo serão abordados, em primeiro lugar, os princípios da cinética granulocítica neutrófila e suas principais modalidades reativas em condições fisiológicas e patológicas. Numa segunda parte será discutido o problema especial das neutropenias e da agranulocitose.

Cinética dos granulócitos

Embora ainda haja muitas dúvidas quanto a vários aspectos da cinética dos neutrófilos, o seu conhecimento é imprescindível ao hematologista, para poder interpretar corretamente as diferentes variações numéricas encontradas na clínica, e compreender o mecanismo básico da proliferação leucêmica.

Estes conhecimentos derivam-se basicamente de técnicas desenvolvidas nas últimas duas décadas, que permitiram delinear a cinética destas células. Seguindo a orientação de Boggs, serão discutidos em primeiro lugar os princípios destas técnicas, para, numa segunda fase, expor os resultados obtidos com a sua utilização. Os *métodos de estudo* da cinética granulocítica podem ser divididos

em dois grupos principais: 1) as técnicas com marcação radioisotópica dos leucócitos; 2) a técnica de leucoferese.

A marcação com isótopos dos neutrófilos é efetuada com o auxílio de fosfatos radioativos (^{32}P), timidina tritiada ($^3\text{HTdr}$), di-iso-propil-fluorofosfato radioativo (DF^{32}P) e sulfato radioativo (^{35}S). O marcador ideal dos neutrófilos deveria ter as seguintes características: 1) não perturbar de qualquer maneira o comportamento funcional dos leucócitos; 2) não deve eluir da célula, permanecendo em seu interior até a morte natural desta; 3) ao ser liberado pela morte celular, não deve se reincorporar em outras células; 4) deve-se ligar à célula com grande rapidez. Nenhum dos isótopos existentes reúne todas estas qualidades. Por isto, é necessário a utilização de todos os disponíveis para obter-se alguns resultados específicos.

As técnicas de leucoferese também têm prestado numerosas informações sobre a cinética leucocitária, sobretudo com experimentos de circulação cruzada de um animal com depleção leucocitária com um normal.

Cinética dos neutrófilos em indivíduos normais — Já na metade do século XIX, uma série de pesquisadores observou que os neutrófilos não se encontram apenas em circulação livre, mas também se dispõem nas margens das vênulas e dos capilares. Esta existência de leucócitos “marginais” foi amplamente confirmada por verificações ulteriores. Com técnicas modernas, utilizando o $DF^{32}P$, foi inclusive possível medir a quantidade de neutrófilos que ficam nas margens dos vasos: este depósito marginal representa um volume de neutrófilos equivalente ao dos neutrófilos circulantes. Há uma troca constante entre os neutrófilos circulantes e estes neutrófilos marginais, e a soma de ambos pode ser considerada uma unidade cinética. Este depósito marginal é distribuído de modo difuso pelo sistema vascular, mas com nítida prevalência pulmonar.

Os neutrófilos existentes no sangue venoso, que são os habitualmente contados na feitura do hemograma, representam apenas a população circulante de neutrófilos e não indicam, necessariamente, o que ocorre com a população dos leucócitos marginais.

A curva de desaparecimento dos neutrófilos marcados com $DF^{32}P$ é do tipo exponencial, com uma meia vida de 6,8 horas. Este tipo de curva demonstra uma diferença fundamental na sobrevida dos neutrófilos em relação à das hemácias: a curva de desaparecimento destas é linear, o que significa que as hemácias vão desaparecendo à medida que envelhecem; já os leucócitos são destruídos ao acaso, após qualquer tempo de circulação. Assim, uma célula que entre em circulação tem tanta chance de deixar o sangue quanto uma célula no fim de sua vida útil. A sobrevida de 6,8 horas dos neutrófilos marcados com $DF^{32}P$ indica que a população total dos neutrófilos do sangue tem de ser substituída completamente 2 1/2 vezes por dia. A única fonte de produção de neutrófilos é a medula óssea. Como os neutrófilos não retornam à medula óssea, o ritmo de substituição dos mesmos é equivalente ao da produção pela medula óssea. O va-

lor médio desta produção foi calculado em 167×10^7 neutrófilos / kg / dia.

Um dos aspectos menos conhecidos na cinética dos neutrófilos é a perda existente em vários sítios da economia. Normalmente os neutrófilos são encontrados nos brônquios, no tubo digestivo e na urina, e mesmo um indivíduo “normal” pode ter pequenas áreas de exudato para onde haja migração ativa de neutrófilos. O número de neutrófilos que migram do sangue diariamente é desconhecido, mas estima-se que seja muito elevado. Há evidência de que a maior parte se dirige para o pulmão (Perry).

Cinética da medula óssea — como já foi amplamente discutido no capítulo II, todas as células da medula óssea têm origem num compartimento de células pluripotentes e indiferenciadas. Este compartimento não sofre qualquer estímulo hormonal e suas células encontram-se, em sua maioria, em estado de repouso. Sua característica fundamental é a capacidade de gerar uma célula igual a si mesma (autoperpetuação) e uma célula diferenciada, “comissionada”, para proliferar no sentido de uma linhagem medular. Ao que tudo indica este compartimento é apenas de reserva, só havendo sua solicitação em momentos de demanda excessiva. Como se processa sua sensibilização para uma resposta adequada, e no momento preciso, é desconhecido. Em condições de equilíbrio (“steady phase”), em que a produção destina-se apenas à renovação das células normalmente desgastadas, o compartimento proliferativo da granulocitopoiese é constituído apenas pelas células comissionadas e pelas células com diferenciação granulocítica que ainda mantêm capacidade mitótica, quais sejam, os mieloblastos, os promielócitos e os mielócitos. Como se vê, há uma superposição do processo divisional, mitótico, com o processo de maturação celular. Este modelo de granulocitopoiese, admitido pela maioria dos pesquisadores, está representado graficamente na figura 13.1.

As granulocitopoiese pode ser dividida em três populações: 1º) mitótica e de maturação; 2º) de reserva; 3º) do

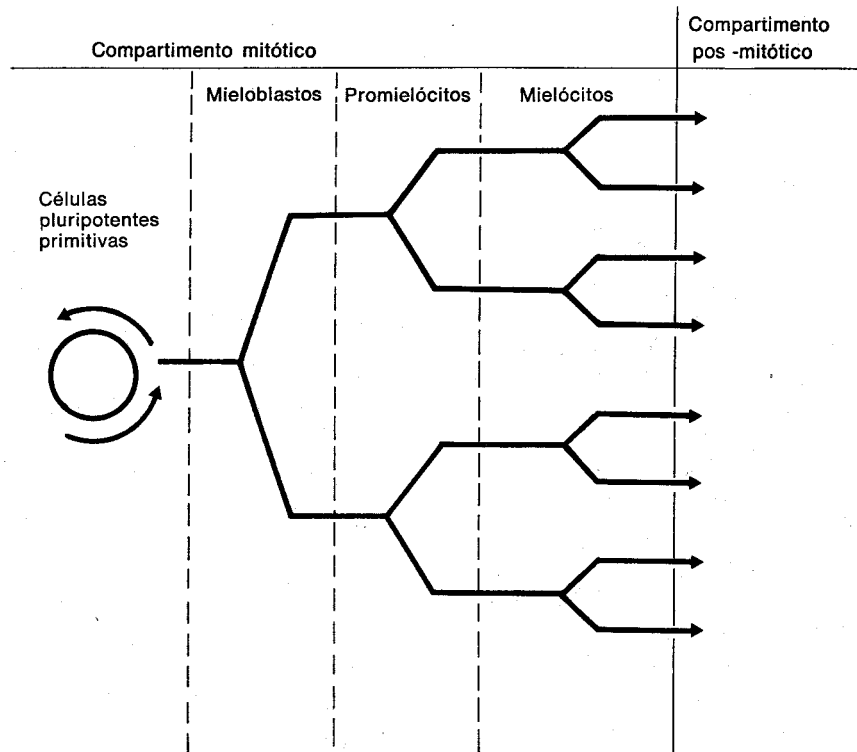


Figura 13.1 — Esquema clássico do compartimento mitótico medular neutrófilo da medula óssea. Presença de uma célula pluripotente, que se autoperpetua, dando origem a compartimentos mitóticos subsequentes com maturação obrigatório das células filhas. As linhas verticais interrompidas indicam mitose. Seg. Boggs, op. cit.

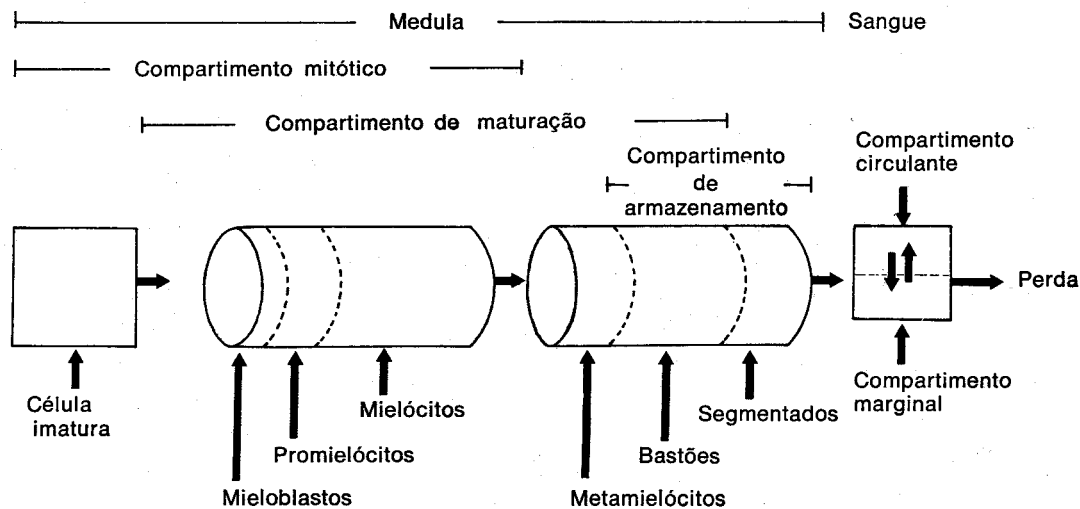


Figura 13.2 — Modelo da cinética dos neutrófilos em indivíduos humanos normais segundo Boggs (Seminars in Hematology 4:359, 1967).

sangue periférico, esta constituída pelas duas subpopulações, circulante e marginal, como pode ser visto na figura adaptada de Boggs. (Fig. 13.2)

O tempo de trânsito, ou seja, o tempo necessário para se processar a maturação de uma célula, foi medido com o auxílio do $DF^{32}P$ e demonstrou que um mielócito leva 11 dias para completar o seu próprio ciclo de geração, atravessar os compartimentos de maturação e de reserva, e atingir o sangue periférico na forma de granulócito maturo. Isto indica que há uma reserva fisiológica normal de granulócitos na medula óssea suficiente para as necessidades de 9 a 10 dias.

Também foi possível quantificar os diferentes compartimentos medulares com a utilização de radioisótopos. Pode-se demonstrar que a medula óssea contém um número de neutrófilos em forma de metamielócito ou mielócitos idêntico ao existente nas formas em bastão e segmentadas. O número total destas células atinge cerca de 9 bilhões por kg/peso corporal e equivale a 13 vezes o número total de células circulantes no sangue.

Cinética dos neutrófilos nos exudatos — a única função conhecida dos neutrófilos é a sua capacidade de fagocitar e matar microrganismos. A produção medular, o compartimento de depósito, e o sistema de trânsito no sangue, existem com o único e exclusivo propósito de impedir a invasão dos tecidos pelos microrganismos. Mas, no caso de ocorrer esta invasão o mecanismo da inflamação é desencadeado, no sentido de circunscrever o processo, havendo formação de exudatos ricos em neutrófilos. Estes procedem do sangue, atravessando a parede vascular pelo processo da diapedese. O tempo necessário para os neutrófilos processarem a diapedese, atravessarem o tecido e penetrarem no exudato é muito curto. O estudo da cinética dos exudatos é efetuado com o auxílio da técnica da lamínula, na qual esta é colocada em contato com o ferimento e removida em prazos pré-estabelecidos para o estudo da inflamação (Rebuck).

Mecanismos de neutrofilia e neutropenia — de acordo com Osgood, neutrofilia é a presença de mais de 7500 neutrófilos $p.mm^3$ no sangue venoso; há neutropenia quando esta cifra cai abaixo de 1500.

A concentração de neutrófilos no sangue circulante pode ser afetada por um dos seguintes mecanismos: 1) modificação da proporção de células na população marginal; 2) uma modificação do fornecimento de neutrófilos pela medula óssea; 3) uma modificação na saída de neutrófilos do sangue periférico.

A primeira forma de neutrofilia decorre da migração de células da população marginal para a população em circulação. Isto é observado após a administração de adrenalina e após exercícios extenuantes. Constitui uma "pseudo-neutrofilia", pois não há realmente uma modificação no número total de neutrófilos. Este fenômeno explica as neutrofilias transitórias, observadas com frequência em clínica.

O aumento do número de neutrófilos enviados pela medula ao sangue, sem haver uma correspondente perda destes elementos, pode determinar também neutrofilia. Este mecanismo foi perfeitamente confirmado em casos de neutrofilias provocadas por endotoxinas e nas pneumonias pneumocócicas. Trata-se, nestes casos, efetivamente, de uma neutrofilia verdadeira.

Finalmente, o último tipo de neutrofilia deve-se a uma diminuição de passagem dos neutrófilos para os espaços perivasculares. Ao que tudo indica, este tipo de neutrofilia por "represamento" ocorre com a administração de glicocorticóides. Por isto, nada mais falso do que interpretar a neutrofilia obtida com o auxílio deste hormônio como um "estímulo" medular. Da mesma forma, este represamento interfere com a entrada de neutrófilos nos exudatos, que cai a 10% das cifras normais (Boggs). Estes fatos explicam, em parte, a razão pela qual os corticoesteróides favorecem a infecção, apesar de induzir uma neutrofilia no sangue periférico, a qual resulta apenas do acúmulo de neutrófilos neste setor. (Figura 13.3)

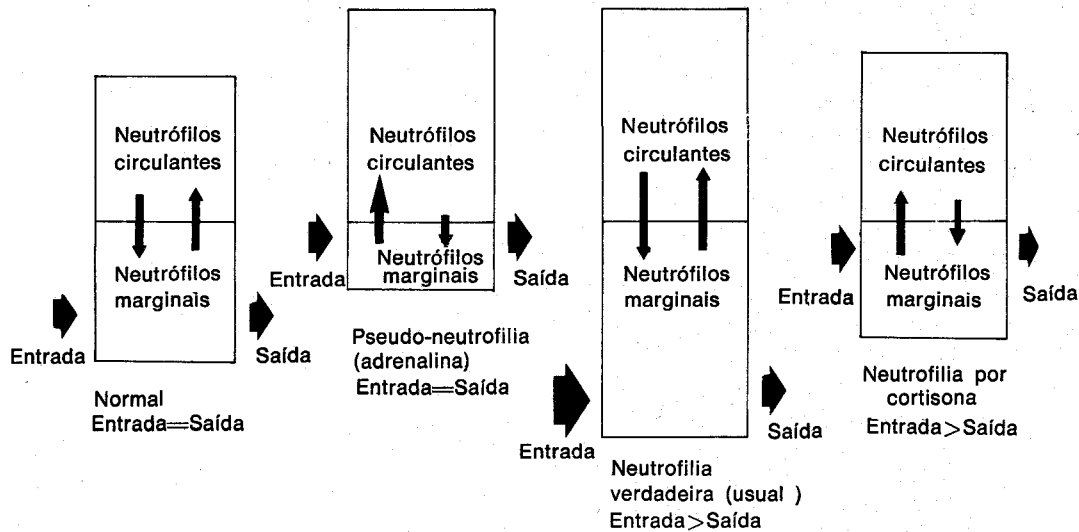


Figura 13.3 — Representação esquemática das diferentes formas de neutrofilia. "Entrada" = células que chegam ao sangue, procedentes da medula óssea. "Saída" = células que saem do espaço vascular. (Seg. Boggs, modificado, op. cit.).

Outro aspecto importante refere-se à análise crítica do que habitualmente é interpretado no exame da medula óssea como "bloqueio de maturação". Por este conceito seria admitido que em certas ocasiões a medula óssea amadurece apenas até o nível de mielócitos/metamielócitos, ocorrendo aí um "bloqueio", e não se processando o restante da maturação. Nada mais falso que esta imagem morfológica (Wintrobe). O que sucede na realidade, como foi demonstrado por estudos de cinética celular, é a liberação imediata para o sangue periférico dos neutrófilos e segmentados tão logo eles são formados, permanecendo na medula apenas os elementos menos diferenciados.

Os mecanismos responsáveis pela *neutropenia* são menos conhecidos. Na maioria dos casos a neutropenia parece ser devida mais a defeitos de produção do que a problemas de distribuição periférica, embora estes possam ocorrer numa série de circunstâncias. As neutropenias, encontradas em alguns casos de infecções fulminantes, explicam-se pela utilização de todo o reservatório medular numa fase muito curta, não havendo tempo de recuperação pelo compartimento mitótico. Em outros casos, mais encontrados em

infecções crônicas, pode-se estabelecer uma perda excessiva e constante de células. Já em outras condições há uma leucólise provocada por anticorpos, comparável à trombocitólise da púrpura trombocitopênica imunológica ou à anemia das condições imuno-hemolíticas. Nestes casos, além de haver uma destruição anormalmente rápida dos leucócitos, ocorre também uma agressão da medula, afetando o compartimento de reserva e o mitótico, e a neutropenia tem uma origem periférica e central. A forma mais característica de neutropenia por problema de distribuição é encontrada nos pacientes com grandes esplenomegalias, onde há uma seqüestração com provável destruição dos granulócitos ao nível do baço.

Em todas as condições caracterizadas pelo aumento de passagem de neutrófilos da medula para o sangue periférico há um aumento das formas denominadas em bastão. Em condições de solicitações muito exageradas, as células mais jovens, como metamielócitos e mielócitos, podem também ser encontradas na periferia. Este quadro é denominado "*leucemóide*", uma designação que mais tem servido para trazer confusão e gerar ansiedade do que para transmitir informação utilizável. Mesmo porque, co-

mo será discutido em seguida, estes mecanismos de aumento do volume e da rapidez de fornecimento ao sangue de neutrófilos, nada têm a ver com o mecanismo inerente às condições leucêmicas. Outra distinção que deve ser estabelecida é quanto ao significado da presença de formas semimaturas granulocíticas, como mielócitos e metamielócitos, acompanhadas por eritroblastos. Em condições que existe um foco extramedular de hematopoiese, usualmente hépato-esplênico, isto pode ocorrer sem traduzir necessariamente um estado de hiperatividade medular e tão pouco ser uma proliferação leucêmica. Estes quadros, denominados *leuco-eritroblásticos*, são muito freqüentes em todos processos com ocupação da medula óssea, seja por elementos fibróticos seja por metastases difusas, e significam, geralmente, que focos extramedulares começaram a participar da hematopoiese. Como estes não possuem um mecanismo de liberação de células maduras tão refinado como a medula óssea, há passagem habitual para o sangue destas formas semimaturas, que caracterizam o quadro hematológico.

Regulação da granulocitopoiese — como já foi amplamente discutido, o compartimento de células indiferenciadas pluripotentes não obedece a qualquer mecanismo de regulação hormonal. O mesmo não sucede com o compartimento das células comissionadas. Mas, ao contrário do verificado quanto à eritropoiese, ainda não tinha sido demonstrada a existência de um hormônio regulador da granulocitopoiese. Isto só foi possível com o desenvolvimento de técnicas de cultura de granulócitos, pois as experiências in vivo eram sujeitas a muitas causas de erro (Golde e Cline). O estudo dessas colônias demonstrou a necessidade de um fator estimulador do crescimento de colônias. Este pode ser obtido de várias fontes, inclusive da urina humana. Desta foi possível isolar uma glicoproteína com esta capacidade. Nas culturas de tecidos também foi possível isolar uma substância análoga, o que demonstrava a existência de um

processo de auto-regulação leucocitária. Posteriormente, foi possível demonstrar que esta substância tinha origem nos macrófagos derivados dos monócitos e nos linfócitos. Esta substância foi denominada por Golde e Cline *granulopoietina*. Estes pesquisadores também postulam a existência de uma inibição granulocitopoiética, que controlaria o sistema por um mecanismo de realimentação negativa ("feedback"). Estas substâncias, com capacidade de inibir a granulocitopoiese, teriam sua origem nos próprios granulócitos, e são denominadas "*chalcones*". Estas seriam substâncias com especificidade tecidual, capazes de promover a regulação do próprio tecido que as produzem através de uma ação inibitória (Rytömas).

Cinética das células leucêmicas — admite-se em geral que as células leucêmicas proliferem num ritmo extremamente rápido e que disto resulte o aspecto habitualmente visto ao se diagnosticar um novo caso, com a medula óssea repleta de elementos blásticos. Esta concepção, aparentemente tão lógica, é, no entretanto, falsa, como já em 1953 demonstraram Astaldi e Mauri. O processo de proliferação leucêmica tem um ritmo normal ou lento. A grande massa celular, observada no momento do primeiro exame, produz de fato um grande número de células. Isto, porém, deve-se às suas grandes dimensões, e não a uma proliferação anormalmente rápida. Estas dimensões exageradas são o produto da lenta expansão de um novo clon celular, originado de uma só célula malignizada (Clarkson e cols.).

O modelo mais simples de proliferação leucêmica é representado pela *leucemia mieloblástica*, caracterizada hematologicamente pela presença de uma linhagem celular exclusiva na medula óssea. A expressão exclusiva neste caso deve ser interpretada tanto no seu sentido habitual, ou seja, da existência de uma só linhagem, quanto no sentido etimológico de *excluir* a população medular normal. Esta linhagem é composta de uma só população celular, constituída por células indiferenciadas.

Cineticamente estas células indiferenciadas caracterizam-se por gerar sempre duas células filhas também indiferenciadas ("leukemic steady state"), e não uma célula indiferenciada e uma comissionada, como opera a célula pluripotente normal. Somente quando estas células atingem a cifra de um trilhão, ou mais, é que o diagnóstico é efetuado. Vê-se, pois, que este é tardio e somente efetuado quando já existe uma invasão grosseira da economia orgânica. É evidente que tamanha massa celular tenha de gerar um número de células relativamente elevado, o que dá a impressão errônea ao observador de estar assistindo a um processo proliferativo muito rápido. E sendo esta proliferação lenta, isto significa que um grande número de células leucêmicas encontra-se em repouso, na fase G_0 . Isto tem uma importante implicação terapêutica, como será discutido oportunamente, pois todas as drogas antileucêmicas disponíveis atuam na mitose, seja diretamente, seja na fase pré-mitótica. A existência de célula em fase G_0 faz com que as mesmas sejam imunes à ação destas drogas. Assim, tão logo o paciente interrompe o seu uso a proliferação destas células de reserva restabelece o processo maligno. Todos os processos de tratamento modernos, denominados cíclicos, de reindução, imunoterápicos, etc., visam resolver este crucial problema, mas ainda sem uma solução satisfatória (Clarkson e cols.).

Já a *leucemia mielóide crônica* representa outra doença do compartimento de células pluripotentes, com características cinéticas diferentes da leucemia mieloblástica. Nesta forma crônica o defeito tem origem na célula precursora da granulocitopoiese, eritropoiese e da trombocitopoiese. Isto foi demonstrado, como já foi discutido no capítulo II, pela presença de um cromossoma anormal em todas estas células, denominado cromossoma Philadelphia. Por um motivo não perfeitamente esclarecido, a proliferação se faz prevalentemente no sentido granulocítico neutrófilo, o qual apresenta uma enorme expansão que

caracteriza morfológicamente a doença. Esta expansão não fica somente adstrita à medula mas também invade outros órgãos e determina a enorme leucocitose do sangue periférico. Entretanto a proliferação não é exclusiva da granulocitopoiese, mas também compromete a trombocitopoiese, sendo a trombocitose um dos aspectos característicos da condição. O estímulo, por razões desconhecidas, não afeta a eritropoiese que, pelo contrário, fica deprimida no seio desta massa granulocitopoiética. Este enorme compartimento mitótico neutropoiético, cuja expansão processou-se por um mecanismo inteiramente anormal, paradoxalmente produz células de qualidade quase normal, cujo único defeito demonstrado até o momento é um baixo conteúdo de fosfatase alcalina. Em conclusão, como se vê, a leucemia mielóide crônica é constituída por uma grande massa de tecido neoplásico mielóide, prevalentemente neutropoiético, que produz células em ritmo normal, mas em grande quantidade, graças à sua enorme extensão. A característica básica deste sistema neoformado é a não obediência aos mecanismos reguladores normais e sua proliferação autônoma, desligada da economia do organismo, ao qual termina por destruir.

Como já foi dito, fato inteiramente análogo sucede na policitemia vera, na qual há também uma proliferação anômala e autônoma da célula pluripotente indiferenciada, mas neste caso gerando mais células comissionadas para a linhagem eritropoiética, embora haja também uma trombocitose e uma leucocitose associadas. Também no caso da policitemia vera esta célula proliferante patológica não obedece ao mecanismo de regulação hormonal da eritropoietina e assume um modelo de proliferação autônoma, que termina por ocupar toda a medula e órgãos hematopoiéticos.

Propriedades dos neutrófilos

A *fagocitose* é a única função reconhecida do neutrófilo. Esta célula, quando colocada em presença de um material estranho, seja bacteriano, micótico ou até mesmo vidro em pó, procura ingeri-lo

e tenta destruí-lo. Em certas circunstâncias o neutrófilo reconhece nos tecidos a presença de substâncias estranhas não bacterianas, como, por exemplo, os cristais de ácido úrico ou as células mortas. No processo da fagocitose a célula engloba o material estranho, o qual fica inserido em seu citoplasma, separado por uma membrana, constituindo um vacúolo. Os grânulos (lisosomos) contornam este vacúolo, com o qual terminam fundindo-se, dando origem ao fagossoma. Neste se processa a destruição da partícula inserida, a qual pode ser eliminada da célula pelo mecanismo denominado exocitose. Para que a fagocitose ocorra é essencial que a partícula seja reconhecida pela célula como estranha. Este processo não é inteiramente conhecido, mas sabe-se que nele participa a opsonização. As opsoninas são constituídas por imunoglobulinas, por alguns componentes do sistema complemento e por fatores plasmáticos. Agem revestindo a partícula a ser fagocitada, facilitando o processo pelo qual são reconhecidas e divididas. A fagocitose exige um moderado gasto de energia, que é obtido da glicólise.

Há evidência também que o neutrófilo toma parte no desencadeamento da febre. No coelho, a única fonte pirogênica endógena conhecida provém do neutrófilo ou do monócito. Os neutrófilos obtidos do sangue fornecem muito pouco material pirogênico. Se, entretanto, estes neutrófilos forem coletados de um exudato inflamatório, obtém-se uma grande quantidade de material pirogênico. No ser humano há evidência de existirem outros agentes pirogênicos além dos neutrófilos. O exemplo clínico mais característico deste fato é a ocorrência de febre em pacientes com leucoses blásticas portadores de agranulocitose absoluta.

Dinâmica do processo fagocítico — como foi dito, este processo é efetuado principalmente pelos neutrófilos e monócitos. Em alguns casos especiais pode haver também a co-participação dos eosinófilos e basófilos.

A delimitação a uma área circumscrita e a destruição subsequente dos mi-

cro-organismos é a função primordial do sistema fagocítico. A formação de um exudato inflamatório, composto inicialmente por neutrófilos e monócitos, ocorre rapidamente em resposta a uma infecção local. Em condições "alérgicas" os eosinófilos também são encontrados. Sua função é, porém, ainda desconhecida.

Este dano tecidual, infeccioso ou não, inicia uma forma de estímulo que induz a seguinte sequência de acontecimento: 1) há um aumento de neutrófilos, marginados ao longo das paredes venosas e capilares na região afetada; 2) simultaneamente se processa a diapedese destas células através das paredes capilares; 3) após esta travessia as células se dirigem para o ponto de inflamação, atraídas pelo que foi denominado estímulo quimiotático. Este é mediado por substâncias que influenciam diretamente os neutrófilos ou monócitos, como certos produtos bacterianos ou componentes de complemento. (C5, talvez C3 e o complexo trimolecular C 5-6-7). Todo este processo ocorre em menos de uma hora e, após mais algumas horas, um grande número de neutrófilos migram para a área inflamada. A migração dos monócitos é um pouco mais lenta. A migração celular para o exudato somente cessa quando desaparecem todas as bactérias ou o tecido necrosado.

Defeitos funcionais dos neutrófilos

Vários *defeitos congênitos* dos neutrófilos dão lugar à ocorrência de frequentes infecções piogênicas em seus portadores.

A deficiência no *terceiro componente do complemento* determina uma opsonização defeituosa das bactérias, o que faz com que a fagocitose das bactérias se processe de modo muito ineficiente. A redução da *quimiotaxia*, tanto "in vitro" como "in vivo", pode ser originada por três tipos de defeitos: defeitos dos próprios neutrófilos, defeitos no soro que não gera fatores quimiotáticos normalmente, ou presença de um inibidor no soro. O soro de alguns pacientes com hipogamaglobulinemia é deficiente em sua

atividade de opsonização, pois as imunoglobulinas são importantes opsoninas. Isto demonstra a íntima correlação que existe entre a formação de anticorpos e a fagocitose.

A deficiência em matar os micro-organismos fagocitados também reconhece inúmeras causas. A *doença crônica granulomatosa* da criança é uma condição caracterizada pela capacidade dos granulócitos de fagocitar as bactérias, não sendo, no entretanto, capazes de destruí-las. Esta condição tem uma evolução fatal, e a exata natureza do defeito celular ainda não foi descoberta. Em alguns pacientes com infecções piogênicas repetidas tem sido encontrada deficiência de lisosomas. Os pacientes com deficiência severa de 6-glicose-deshidrogenase também apresentam uma deficiência funcional granulocítica.

Alterações morfológicas dos neutrófilos

Nas infecções, e por vezes em outras circunstâncias, os neutrófilos apresentam granulações grosseiras, de cor mais intensa que as normais, denominadas "*granulações tóxicas*". Estas células apresentam também com frequência vacúolos citoplasmáticos.

Também em infecções são observados vacúolos de coloração azul-acinzentada, denominados *corpúsculos de Döhle*. Estes corpúsculos também podem ser observados em outras condições, como as carcinomatoses, e após grandes cirurgias, e também numa condição hereditária, a *anomalia de May-Hegglin*, na qual existem defeitos também plaquetários.

A *anomalia de Pelger-Huet* caracteriza-se pela falha dos neutrófilos em segmentarem-se, permanecendo no sangue com a forma de bastões ou jovens, raramente alguns apresentando dois lobos. A condição não tem exteriorização clínica. O seu conhecimento é importante para não interpretá-la como um "desvio para a esquerda" na vigência de uma condição aguda e conduzir a um diagnóstico errado.

A *anomalia de Chediak-Higashi* ca-

racteriza-se por leucócitos com grânulos muito grandes, devidos a um desenvolvimento anormal dos lisosomas. Estes pacientes sofrem de infecções frequentes, o que sugere que seus neutrófilos tenham deficiência bactericida.

A *anomalia de Alder* é herdada como traço recessivo e não interfere com as funções normais do leucócito, ao que se sabe atualmente. Caracteriza-se pela presença de grânulos facilmente visíveis, azurófilos, encontrados mesmo nos neutrófilos segmentados. Podem, inadvertidamente, serem confundidos com granulações "tóxicas" dos neutrófilos. Esta anomalia em geral associa-se a defeitos congênitos dos ossos e das cartilagens, podendo ser encontradas em associação com a síndrome de Hurler.

Os pacientes portadores de carência de vitamina B¹², ou de falta de folatos, apresentam neutrófilos hipersegmentados. A contagem diferencial destes (Herbert) constitui mesmo um índice presumitivo importante de investigação diagnóstica destas condições.

Monócitos, eosinófilos e basófilos

Os conhecimentos disponíveis sobre a função fisiológica dos eosinófilos e basófilos são muito escassos. Parece razoável supor que a cinética destas células é semelhante a dos neutrófilos. No entanto, o tempo de trânsito no sangue dos eosinófilos é muito maior do que o dos neutrófilos e, ao contrário destes, podem retornar ao sangue depois de haverem migrado para os tecidos. Tanto os eosinófilos quanto os basófilos migram para os exudatos inflamatórios, como os neutrófilos, na mesma proporção que são encontrados no sangue.

A *eosinofilia* (presença de mais de 700 eosinófilos p/mm³) é observada nas condições alérgicas e na parasitose intestinal. Há evidências experimentais que sugerem que o eosinófilo tem uma função especializada na fagocitose de complexos antígeno-anticorpos. Entretanto, sua função exata nesta reação ainda é desconhecida.

A célula precursora do *monócito*

ainda não foi corretamente identificada. Ao que tudo indica, os monócitos e os neutrófilos provêm de uma mesma célula indiferenciada. Embora existam diferenças nos lisossomos dos monócitos e dos neutrófilos, o metabolismo dos dois sistemas, no que se relaciona à capacidade de bactericida, é bastante similar.

A monocitose sangüínea é observada numa série de circunstâncias, das quais as mais importantes são a tuberculose crônica e a doença de Hodgkin.

O importantíssimo papel do monócito no processamento do antígeno no arco aferente da resposta imune será discutido junto com a linfopoiese.

Neutropenia e agranulocitose

A queda dos neutrófilos em número inferior a 1500 p/mm³ é denominada neutropenia. Esta condição é descrita separadamente, pois, ao contrário da neutrofilia, que não determina sintomatologia por si mesma, a neutropenia, quando severa, pode determinar um quadro clínico mais ou menos grave. As causas mais comuns de neutropenia estão correlacionadas na Tabela XIII-1.

Etiologia

Todas as neutropenias resultam ou da produção insuficiente de neutrófilos ou de sua perda e/ou destruição exagorada, ou de ambas as causas simultaneamente. Com estas noções cinéticas é possível classificar as neutropenias de um modo análogo ao das anemias (Bishop e cols.).

I — Remoção acelerada dos neutrófilos da circulação — os neutrófilos no sangue periférico constituem “patrulhas” (Perry) em trânsito para os tecidos, onde exercem as tarefas para as quais foram projetados. Quando há uma maior necessidade local, a diapedese para os espaços perivasculares é acelerada, como já foi analisado. Para isto contribui um desvio de leucócitos para o depósito marginal, procedentes da reserva medular. Isto determina uma neutrofilia (aumento dos neutrófilos em trânsito), ocorrência habitual e rotineira nas infecções, em geral proporcional em certa medida à gravidade e ao tipo da infecção. Entretanto, nos casos em que a demanda é excessiva e a oferta é sub-ótima ou fran-

Tabela XIII-1 Classificação das neutropenias

I. POR REMOÇÃO EXCESSIVAMENTE RÁPIDA DA CIRCULAÇÃO:	— Em certas infecções agudas
II. POR SOBREVIDA ENCURTADA:	<ol style="list-style-type: none"> 1. imunológicas: a) induzidas por medicamentos b) nas colagenoses c) nos linfomas d) neo-natal e) induzida por transfusão f) idiopáticas (?) 2. na vigência de grandes esplenomegalias
III. POR DESVIO PARA O COMPARTIMENTO MARGINAL	— Choque anafilático — Endotoxemia
IV. POR GRANULOCITOPOIESE DEFICIENTE	<ol style="list-style-type: none"> 1. Carências — B12, folatos 2. Destruição dos precursores granulocitopoiéticos <ol style="list-style-type: none"> a) drogas (fenotiazinas) b) radiação 3. Defeitos congênitos 4. Depressão tóxica — alcoolismo
V. POR MECANISMOS ETIOPATOGÊNICOS DESCONHECIDOS:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Em algumas infecções 2. Neutropenia cíclica 3. Neutropenia crônica idiopática 4. Neutropenia crônica da infância 5. Diversas formas incomuns de neutropenia

camente medíocre, a resposta inicial à infecção pode ser neutropênica. Se a oferta continua deficiente e o consumo exagerado, esta neutropenia pode manter-se ou agravar-se. Este tipo de situação é encontrado em clínica nas infecções desenvolvidas em pacientes submetidos a reiterados tratamentos citostáticos por neoplasia de longa evolução. Tem, como é compreensível, um prognóstico omí-noso.

II — Sobrevida diminuída — duas são as causas principais do encurtamento da vida dos neutrófilos e dos granulócitos, de um modo geral. A primeira se prende à sua destruição no sangue por um mecanismo, imunológico ou não, frequentemente desencadeado por um medicamento. A segunda deve-se à captação dos granulócitos por uma esplenomegalia mais ou menos volumosa.

Neutropenias induzidas por medicamentos — certos medicamentos agem como haptenos ou induzem a produção de anticorpos incompletos leucocitários (Pisciota). O agente mais conhecido e estudado é o amidopirina, conhecido comer-

cialmente como piramido entre outras muitas designações. É um composto sintético com uma poderosa ação analgésica e antitérmica. Este agente determinou uma série de reações idiossincrásicas graves na Dinamarca (Plum, 1937) e nos Estados Unidos (Kracke), que se caracterizavam por uma total ausência de granulócitos no sangue periférico. Esta entidade havia sido descrita por Schultz, em 1922, com o nome de agranulocitose, que no, entanto, não reconhecera sua origem iatrogênica. Os trabalhos de Kracke tiveram o mérito de alertar para a origem medicamentosa idiossincrásica da condição, o que determinou uma restrição no uso da droga naqueles países, com uma diminuição da incidência da síndrome. Isto foi demonstrado de modo inequívoco na Dinamarca, onde a incidência da agranulocitose foi absolutamente proporcional à venda de piramido (Plum, 1937). Entretanto, deve haver alguma diferença na patologia geográfica desta incidência, pois, em inquérito efetuado por Sollero, em 1976, foi possível demonstrar a raridade da incidência da condição em nosso meio. Na

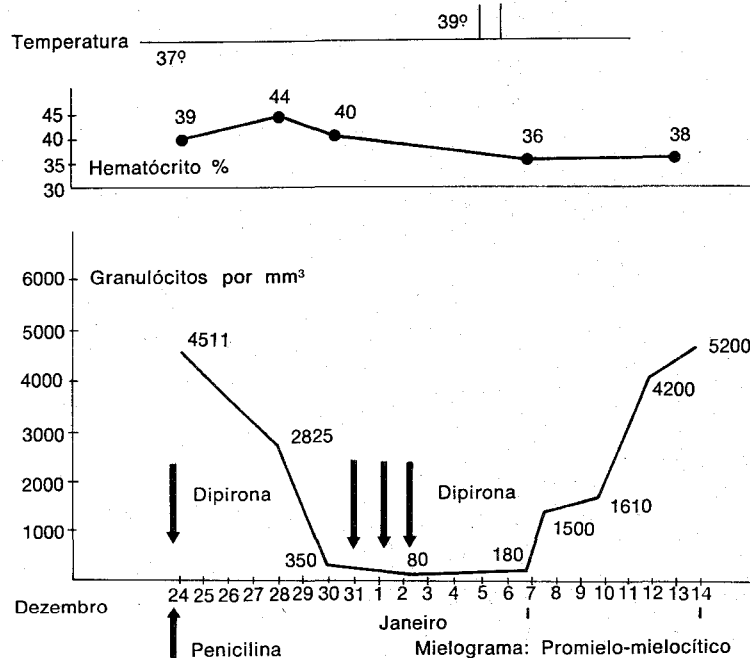


Figura 13.4 — Gráfico da evolução de caso de agranulocitose piramídica. Na curva superior os números próximos à curva referem-se ao hematócrito; na curva inferior, os números referem-se à cifra total de neutrófilos encontradas no sangue. A paciente apresentou evolução satisfatória, para a cura. Teve nova crise de agranulocitose, por administração de medicação contendo dipirona, mas novamente recuperou-se e encontra-se bem até hoje, após 20 anos deste episódio.

experiência do autor (Oliveira e cols.), relatada no inquérito, só foi possível encontrar um caso de agranulocitose piramídica nos 500.000 pacientes acompanhados e registrados no Hospital dos Servidores do Estado, de 1948 até a presente data. (Fig. 13.4) Esta estatística, ao que tudo indica, é válida, pois todas as hemopatias naquele Hospital são referidas a uma unidade central de hematologia, dirigida pelo autor. Ao mesmo tempo, o consumo deste medicamento é elevado entre os pacientes hospitalizados e ambulatoriais, especialmente sob a sua forma sulfonada, denominada dipirona, e conhecida comercialmente sob o nome de Novalgina (nome registrado). A dipirona e a aminopirina são absolutamente idênticas em sua farmacologia

e nos efeitos tóxicos hematológicos (Huguley).

Além destes analgésicos, numerosos agentes podem desencadear granulocitopenias pelo mesmo mecanismo. O mais das vezes estas ocorrências limitam-se a simples episódios de neutropenias sem maiores conseqüências. Porém, às vezes atingem a cifras de granulócitos muito baixas e mesmo à sua total ausência, e desencadeiam a síndrome clínica da agranulocitose. Estes medicamentos estão correlacionados na Tabela XIII-2, elaborada segundo cuidadoso levantamento dos casos publicados por Hartle e editado pela Excerpta Medica. Os trabalhos de Moeschlin e cols. e os de Dausset e cols. demonstraram, já em 1953, a presença de leuco-aglutininas dependentes

Tabela XIII-2
Drogas relacionadas na literatura como responsáveis por casos de agranulocitose

Analgésicos: Amidopirina (aminopirina) Iso-propil-aminofenazona Dipirona Cincufen Fenil-butazona Oxifenbutazona Paracetamol	Arsenicais: Arsfenamina Néo-arsfenamina	Diuréticos: Mercuhidrin Acetozolamida Clortalidona
Hipnóticos: Barbituratos Piritildiona	Sais de ouro Tiostáticos: Metil-touracil Propil-tiouracil Tiamazol Tiouréia	Antibióticos: Benzil-penicilina Ampicilina Ristocetina Novobiocina
Tranquilizantes: FENOTIAZINAS: Cloropromazina Promazina Proclorperazina Perazina Pecazina Tripremazina Tioridazina Outros MEPROBRAMATO CLORDIAZEDOXIDE	Anti-histamínicos: Tenalidina Tripelenamina Antazolina Mepiramina Metafenileno	Tuberculostáticos: Tiocetazona Isoniazida Ácido-p.amido-salicílico Estreptomina
Timolépticos: Imipramina Amitriptilina	Cortisona: Prednisona	Drogas diversas: Fenindiona (anticoagulante) Anti-maláricos: Quinina Amodiaquina Hidroxicloroquina Mepacrina
Anti-epilépticos: Trimetadiona Fenitoínas Fensuximede Dietazina (anti-parkinsonismo)	Sulfonamidas: ANTIBACTERIANAS: Acetosulfona sódica Sulfapiridina Sulfatiazol Sulfametoxipiridazina Sulfalazina Outras ANTIDIABÉTICAS: Tolbudamida Carbutamida Outras	Dinitrofenol (anorexigénico) Procainamida (anti-arritmico) Quinidina (anti-arritmico) Ajmaline (anti-arritmico) Nitrofuratoína (quimioterápico) Dicofano (cloropenotano, DDT).

Relação de drogas responsabilizadas por casos de agranulocitose. A referência bibliográfica de cada agente pode ser encontrada na publicação da Excerpta Médica: **Blood Disorders due to drugs and other agents**, Ed. Ronald Girdwood, na pág. 147: **Drug induced agranulocytosis**, por P. W. Hartl. (Amsterdam, 1974).

das drogas no soro dos pacientes portadores de agranulocitose.

Moeschlin relatou experiências "in vivo" que confirmaram a existência deste mecanismo imunológico. Em um indivíduo normal foi transfundido plasma de uma pessoa que havia tido episódio de agranulocitose piramídica, mas que se encontrava plenamente recuperada. Ao receptor da transfusão foi administrado amidopirina, o que desencadeou granulocitopenia intensa. Vários trabalhos então foram encetados, e finalmente Magis e colaboradores caracterizaram o anticorpo imunologicamente.

Outro tipo inteiramente diferente de agranulocitose é determinado pela *clorpromazina*. Nestes casos, como foi demonstrado por Pisciotta, existe uma definida relação entre a eclosão da síndrome e o tempo e dosagem que a droga foi administrada. Esta observação, corroborada por numerosos outros fatos, demonstra que a clorpromazina causa agranulocitose, afetando primariamente os granulócitos durante o seu desenvolvimento na medula óssea. Atualmente este agente, assim como os outros derivados das fenotiazinas, é a causa mais freqüente e importante no desencadeamento de neutropenias ou agranulocitoses.

O *quadro clínico* da agranulocitose de instalação aguda, como a determinada pelo piramido, caracteriza-se por uma instalação brutal, com calafrios, febre elevada e profunda adinamia. O paciente examinado nesta fase nada exhibe além dos fenômenos correlacionados com a hipertemia. Entretanto, em poucas horas instala-se um quadro de estomatite e angina agranulocítica, caracterizado pelo aparecimento de exulcerações, cujo fundo apresenta um aspecto nu, não recoberto por exudato inflamatório e cujas bordas revelam apenas hiperemia intensa. Estas exulcerações podem confluír e assumir um aspecto fagedênico, com necrose dos tecidos circunvizinhos. Quase sempre nesta fase (raramente vista hoje em dia) instala-se a avulsão espontânea dos dentes. Por vezes estes pacientes podem

exibir adenomegalias nos sítios de drenagem destas zonas necrosadas e até mesmo podem apresentar uma esplenomegalia reativa. Isto é muito raro, e só foi visto pelo autor num único caso. Como regra geral o achado de visceromegalias deve sempre alertar para a possibilidade da existência de condições malignas hematológicas.

O *diagnóstico* é efetuado pelo exame de sangue periférico, que demonstra uma cifra muito baixa ou mesmo a inexistência de neutrófilos. As outras séries são em geral conservadas, a menos que haja modificações patológicas progressivas. O exame da medula óssea demonstra em geral a total desapareção do compartimento de maturação, ou seja, dos mielócitos, metamielócitos, bastões e polimorfonucleares, restando na medula apenas os precursores do compartimento mitótico. A prevalência destas células, mieloblastos e promielócitos, pode conduzir a um diagnóstico falso de leucemia promielocítica (Flanchin e David). Em caso de dúvida deve-se ter a cautela de não instituir qualquer tratamento citostático e observar a evolução do caso. Na agranulocitose a rápida correção do quadro medular apontará o verdadeiro diagnóstico.

As neutropenias menos graves geralmente não determinam as manifestações dramáticas descritas. De um modo geral, considera-se a cifra de 500 neutrófilos por mm³ como crítica, mas na verdade vê-se com freqüência, na prática hematológica, pacientes com cifras até menores e sem manifestações clínicas.

O tratamento da sepsis na vigência de agranulocitose deve ser efetuado de modo precoce e enérgico. O melhor antibiótico nestas circunstâncias é a carbenicilina, administrada por via venosa em intervalos curtos, por exemplo, de 2 em 2 horas, a fim de manter uma concentração sangüínea eficaz. A dose deve ser elevada em torno de 400 a 500 mg por quilo de peso corporal por dia. A carbenicilina geralmente associa-se a gentamicina, na dose de 4 mg por quilo de peso por dia, também em injeção intravenosa lenta diluída em salina. Com

isto tem-se um espectro antibacteriano eficaz, já que nestas emergências é impossível esperar pelo resultado da hemocultura e dos testes de sensibilidade bacteriana. Além do antibiótico devem ser instituídas outras medidas gerais, sobretudo no que concerne à higiene oral. Nestes casos o autor utiliza uma solução diluída de mertiolato para lavar a cavidade oral.

Neutropenias nas collagenoses e nos linfomas — nestas condições podem ser encontrados quadros de neutropenia associados à presença de disglobulinemias. Tratam-se, provavelmente, de formas imunológicas de neutropenias, com exceção da síndrome de Felty, em que há também captação de leucócitos pela esplenomegalia associada.

Neutropenia neonatal — é uma forma rara de iso-imunização materno fetal, que ocorre com mais frequência em mulheres múltiparas. (Oski e Naiman). Em algumas ocasiões pode determinar intensa e persistente neutropenia perinatal e ser responsável pela instalação de sepsis e morte.

Neutropenia induzida por transfusão — a iso-imunização leucocitária é geralmente responsável por intensas reações pirogênicas transfusionais. Ocasionalmente, entretanto, pode determinar neutropenias transitórias.

Neutropenia imunológica idiopática — seria uma condição similar à púrpura e à anemia hemolítica auto-imune (Butler). Sua existência como entidade autônoma é discutível: na maioria dos casos a neutropenia imunológica faz parte de um quadro mais ostensivo de púrpura ou anemia imunológica.

Neutropenias na vigência de grandes esplenomegalias — em numerosos casos a neutropenia parece ser resultante da captação dos granulócitos por um grande baço, qualquer que seja a sua origem. Em nosso meio isto é observado com muita frequência em pacientes portadores de esquistosomose

hépato-esplênica, e a remoção do baço corrige a condição.

III — Neutropenias por desvio para o compartimento marginal — estas neutropenias podem ser denominadas, com propriedade, como “pseudo-neutropenias” (Boggs) e são apenas aspectos evolutivos, encontrados principalmente no choque anafilático, nas endotoxemia e na malária (Dale e Wolff). Alguns casos foram observados no decurso de hemodiálise, em consequência da aderência dos neutrófilos a certos tipos de membranas dializadores (Papadimitriou e cols.). Esta não seria na verdade uma forma de desvio simplesmente, mas realmente uma leucoferese.

IV — Neutropenias por granulocitopoiese deficiente — *Na carência de vitamina B 12 e de folatos* são observadas leucopenias, por vezes importantes. Caracteristicamente observam-se formas pluri-segmentadas nos poucos neutrófilos observados.

A *destruição exclusiva* da granulocitopoiese não é uma ocorrência comum, sendo sua causa mais frequente a intoxicação por drogas do grupo das fenotiazinas. Esta condição, embora de mecanismo fisiopatológico diferente, foi descrita em conjunto com a agranulocitose (ver supra).

Uma série muito grande de medicamentos determina um quadro leucocitário moderadamente neutropênico: são em geral pacientes tensos, em sua maioria mulheres na quarta ou quinta década da vida, que ingerem um sem número de tranqüilizantes e analgésicos. Ao contrário das formas graves e agudas de agranulocitose, estas formas medicamentosas crônicas têm um prognóstico benigno, raramente chegando a determinar sintomatologia dependente da própria neutropenia (J. Bernard). O mais das vezes estes pacientes procuram o hematologista ansiosos pelo temor de que o quadro evolva para uma condição hemopática mais grave, o que geralmente não ocorre. E, na realidade, o autor pode confirmar a observação de J. Bernard: a maioria das

leucopenias enviadas ao hematologista na verdade não existem, simplesmente. São consequências apenas de exames incorretos.

Defeitos congênitos — além da síndrome de Chediak-Higashi, já referida neste texto, e que pode acompanhar-se de leucopenia, uma série de condições congênitas podem determinar um grau mais ou menos grave de neutropenia. Estas estão classificadas na Tabela XIII-3, tomada do tratado de Wintrobe. São formas extremamente raras de agranulocitose ou de neutropenias. Algumas têm evolução grave, como a agranulocitose infantil genética e a aleucia congênita. Esta é uma forma extremamente importante e rara de afecção congênita, caracterizada pela agenesia total do sistema leucocitário, tanto linfóide como mielóide, o que faz crer tratar-se de uma doença da célula pluripotencial mais primitiva, a qual, no embrião, deveria ter-se diferenciado nos sistemas linfóide e mielóide granulocítico (Good e cols.). Outras formas de neutropenia congênita têm uma evolução benigna, como a neutropenia familiar crônica.

V — Neutropenias de mecanismo etiológico desconhecido — em algumas infecções podem ocorrer neutropenias muito intensas, de mecanismo insuficientemente conhecido. Isto pode ocorrer nas salmoneloses, nas viroses como a hepatite e a mononucleose infecciosa (nesta condição está relatado, e o autor teve oportunidade de observar, um caso com agranulocitose) kala-azar (Rodrigues e Oliveira) e riquetsioses.

Numa condição denominada *neutropenia cíclica* ocorrem periodicamente crises de neutropenia, com exulcerações orais que recuperam espontaneamente (Oliveira, Guerry). A condição tem uma evolução benigna, mas é muitas vezes extremamente desconfortável para os pacientes. Por vezes as crises se beneficiam do uso de corticoesteróides, mas os resultados são inconstantes.

A condição denominada *neutropenia crônica idiopática* caracteriza-se por uma deficiência crônica de granulócitos no sangue periférico, com medula óssea normal e exame físico irrelevante, exceto pelo achado ocasional de aftas (Kyle e Linman, 1968). As vezes estes pacientes evoluem para a cura, após alguns anos, como o autor teve oportunidade de observar em um caso. Em outros, como é mais freqüente, a condição persiste indefinidamente. É uma condição benigna que o hematologista precisa reconhecer a fim de tranquilizar o doente e seus familiares. Não há indicação para efetuar qualquer terapêutica.

Outra condição de evolução benigna, na qual ocorre freqüentemente a cura espontânea, é a denominada *granulocitopenia crônica da infância*. Esta condição não deve ser confundida com a agranulocitose genética infantil, que é uma condição de evolução grave. Ao contrário desta entidade, a granulocitopenia crônica da infância apresenta uma medula com granulocitopoiese conservada, e há resposta neutrofílica no sangue periférico à injeção de adrenalina (Wintrobe).

Tabela XIII-3
Formas congênitas de neutropenia

- | |
|--|
| 1. Agranulocitose genética infantil. |
| 2. Neutropenia familiar devida à deficiência de um fator plasmático. |
| 3. Granulocitopenia associada a imunoglobulinas anormais. |
| 4. Aleucia congênita ou Disgenesia reticular. |
| 5. Neutropenia familiar benigna crônica. |
| 6. Neutropenia na síndrome de Chediak-Higashi. |

Referências bibliográficas

- Astaldi, G. e Mauri, C. — Recherches sur l'activité proliférative de l'hémocytoblaste de la leucémie aigue. *Rev. belg. Path.*, 23: 69-82, 1953.
- Bernard, J.: Leucopénies, leucocytoses et anémies modérées. *Rev. Médicale de Liège*, 23: 764, 1968.
- Bishop, C.R., Athens, J.W., Boggs, D.R., Warner, H.R., Cartwright, G.E., and Wintrobe, M.M.: Leukokinetic studies. XIII. A non-steady-state kinetic evaluation of the mechanism of cortisone-induced granulocytosis. *J. Clin. Invest.* 47: 249-60, 1968.
- Bishop, C.R., Rothstein, G., Ashenbrucker, H.E., and Athens, J.W.: Leukokinetic studies. XIV. Blood neutrophil kinetics in chronic, steady-state neutropenia, *J. Clin. Invest.* 50: 1678-89, 1971.
- Butler, J.J.: Chronic idiopathic immunoneutropenia. *Am. Jour. Med.* 24: 145, 1958.
- Clarkson, B. Todo, A., Ogawa, M. Gee, T., Fried, J.: Consideration of the cell cycle in chemotherapy of acute leukemia. In: Ullmann, J.E. et al: Currents concepts in the management of leukemia and lymphoma. Springer-Verlag ed. Berlin, 1971.
- Dale, D.C. e Wolff, S.M.: Studies of the neutropenia of acute malaria. *Blood* 41: 1971, 1973.
- Dittrich, H.: Hereditary anomalies of Granulocytes. In: Braunsteitner, H. e Zucker-Franklin, D.: The physiology and pathology of leukocytes. Grune & Stratton ed. New York, 1962.
- Flandrin, G. e Daniel, M. Th: Étude cyto-logique des agranulocytoses au pyramidon. In *Actualités Hématologiques*, Cinquième Série, Masson & Cie ed. Paris, 1971, pg. 193.
- Good, R.A. et al: The immunological deficiency diseases of man. In: Birth defects: original article series: Immunologic Deficiency Disease in Man. The National Foudation ed. New York, 1967.
- Golde, D.W. e Cline, M.J.: Regulation of granulopoiesis. *The New Engl. Jour. Med.* 291: 1388, 1974.
- Guerry, D. IV, Dale, D.C., Omine, M. Perry, S. e Wolff, S.M.: Periodic hematopoiesis in human cyclic neutropenia. *Jour. Clin. Invest.* 52: 3220, 1973.
- Huguley, C.M., Jr.: Agranulocytosis induced by dipyrone, a hazardous antipyretic and analgesic. *JAMA* 189: 938-41, 1964a.
- Huguley, C.M., Jr.: Drug-induced blood dyscrasias. II. Agranulocytosis. *JAMA* 188: 817-18, 1964b.
- Kyle, R.A. e Linman, J.W.: Chronic idiopathic neutropenia. A newly recognized entity? *New Engl. Jour. Med.* 279: 1015, 1968.
- Magis, C.C., Barge, A. e Dausset, J.: Sero-logical study of an allergic agranulocytosis due to noramidopyrine. *Cli. Exp. Immun.* 3: 989, 1968.
- Mauer, A.: Cell kinetics and practical consequences for therapy of acute leukemia. *New Engl. Jour. Med.* 293: 389, 1975.
- Moeschlin, S.: Immunological granulocytopenia and agranulocytosis. *Le Sang*, 26: 32, 1955.
- Oliveira, H.P. et al: Hemopatias iatrogênicas. *Jor. Bras. Med.* 7: 759, 1963.
- Oliveira, H.P. e Garcia, E.M.: Neutropenia crônica hipoplástica. *O Hospital*, 46: 127, 1954.
- Oliveira, H.P.: Granulocitopenias crônicas. *Arq. Bras. de Med.* 43: 269, 1953.
- Oliveira, H.P., in: Incidence of agranulocytosis and the use of Dipyrone in Brasil. Coord. L. Sollero. *Rev. Bras. Pesq. Med. e Biol.* 9: 79, 1976.
- Osgood, E.E., Brownlee, I.E., Osgood, M.W., Ellis, D.M., and Cohen, W.: Total differential and absolute leukocyte counts and sedimentation rates determined for healthy persons 19 years of age and over. *Arch. Int. Med.* 64: 105, 1939.
- Oski, F.A. e Naiman, J.L.: *Hematologics Problems in the Newborn*. Saunders, ed. Philadelphia, 1972, Pg. 322.
- Papadimitriou, M. et al: White blood counts in patients on regular haemodialysis. *Br. Med. Jour.* 4: 67, 1969.
- Perry, S.: The formation and destruction of leukocytes. In: Greenwalt, T.J. e Jamieson G.A.: *Formation and destruction of Blood Cells*. J.B. Lippincott ed. Philadelphia, 1970.
- Perry, S.: Leukocyte Kinetics. *Rev. Bras. Pesquisas Med. e Biol.* 5: 271, 1972.
- Plum, P.: Clinical and experimental investigations in agranulocytosis. H.K. & Lewis, ed. London, 1937.
- Pisciotta, A.V.: Agranulocytosis induced by certain phenothiazine derivatives. *J. Amer. Med. Ass.* 208: 1862, 1969.
- Rebuck, J.W., and Crowley, J.M. A method of studying leukocytic functions in vivo. *Ann. New York Acad. Sc.* 59: 757-805, 1955.
- Rytömaa, T.: Role of chalone in granulopoiesis. *Br. J. Haematol.* 24: 141, 1973.
- Silva, J.R. e Oliveira, H.P.: Alterações hematológicas na leishmanioses visceral (calazar). *Bol. Centro Est. Hosp. Serv. Est.* 12: 151, 1960.
- Wintrobe, M.: *Clinical Hematology*. Lea & Febiger ed. Philadelphia, 1974.
- Zuelzer, W.W.: Myelokathexis — a new form of chronic granulocytopenia. *New Eng. J. Med.* 270: 699, 1964.

Capítulo XIV

Leucemias - Etiologia, patogenicia e classificação

As leucemias são doenças proliferativas de curso progressivo e irreversível do tecido hematopoiético. As células leucêmicas crescem às expensas das células normais as quais terminam por substituir, levando à deficiência e finalmente à falência a medula óssea. Estas células leucêmicas são quase sempre liberadas ao sangue circulante. O ritmo desta liberação varia com o estágio da doença e com o tipo da leucemia. As células leucêmicas, penetrando no fígado, baço e gânglios aí proliferam em grau variável, determinando o aumento físico destes órgãos. Numa fase mais avançada, estas células invadem quase todos os tecidos do organismo. O infiltrado em geral é do tipo difuso mas, em certos casos, pode assumir uma forma tumoral particular. Se o caso evolui de modo natural, como sucedia no passado, a morte sobrevém pela total destruição da medula óssea normal.

A afinidade das leucemias com as doenças neoplásicas tumorais é demonstrada pela ocorrência de formas transitórias entre ambas condições. Por exemplo, o linfoma linfocítico indiferenciado representa, até um certo pon-

to, a forma não leucêmica da leucemia linfoblástica, da mesma forma que o linfoma linfocítico diferenciado apresenta vários caracteres em comum com a leucemia linfocítica crônica. Na realidade, são duas doenças distintas em seus casos típicos. Mas existem muitas formas atípicas, com características transitórias, em que muitas vezes o diagnóstico pode se tornar uma questão opinativa, variando de um especialista para outro.

Etiologia

Nada se conhece com certeza em relação à etiologia das leucemias humanas. Mas uma série de fatos observados e uma série de experiências têm demonstrado, de modo cada vez mais convincentes, que as leucemias dos mamíferos são causadas por vírus do tipo ARN. Mas, em relação às leucemias humanas, estas leucemias experimentais ainda apresentam algumas falhas e na realidade têm um comportamento muito mais próximo do linfoma, do que mesmo da leucemia (Galton). Também não foi observado qualquer tipo de leucemia animal que se assemelhasse à leucemia mielóide crônica. Mas um fato

muito importante foi verificado experimentalmente: o mesmo vírus, na dependência de variações nos parâmetros dos hospedeiros, pode produzir modalidades diferentes de leucemias. (Rich; Harven)

Os fatores genéticos têm pequena, mas definida importância na eclosão da leucemia. (Woodliff) Assim, o gêmeo univitelino de um paciente leucêmico tem um alto risco de tornar-se também leucêmico. Já os gêmeos dizigóticos têm um risco muito menor e os irmãos têm um risco ínfimo. Da mesma forma, a demonstração da alta incidência de leucemias em indivíduos com defeitos cromossômicos congênitos também demonstra a importância do fator genético. A associação mais importante é com a síndrome de Down, na qual o risco de surgir uma leucemia mieloblástica ou linfoblástica é, aproximadamente, 30 vezes maior do que na população em geral. Igualmente, há um grande risco do aparecimento de leucemias mielóides em portadores de outras condi-

ções congênitas, como as síndromes de Fanconi e de Bloom.

Outro fator muito importante no desencadeamento da leucemia é a radiação ionizante. (Upton e Cosgrove) Experimentalmente, o tipo de neoplasia radio-induzida varia conforme a exposição, a duração e a dose e, muito principalmente, conforme a espécie do animal irradiado. Em alguns casos pode ser demonstrado de modo inequívoco que isto deve-se à ativação de um vírus (Kaplan). No homem, foi demonstrado uma alta incidência de leucemia entre os indivíduos com espondilite anquilosante tratados com radioterapia (Doll) e nos sobreviventes de Hiroshima e Nagasaki (Figura 14.1) (Bizzozero e cols., Brill e cols.). A incidência, em ambos os casos, começou no segundo ano após a exposição à radiação, atingiu um máximo depois de 5 anos e persistiu em nível elevado até 10 anos mais tarde. As evidências disponíveis revelam uma relação linear entre a dose administrada e o aparecimento da leucemia, com nenhuma

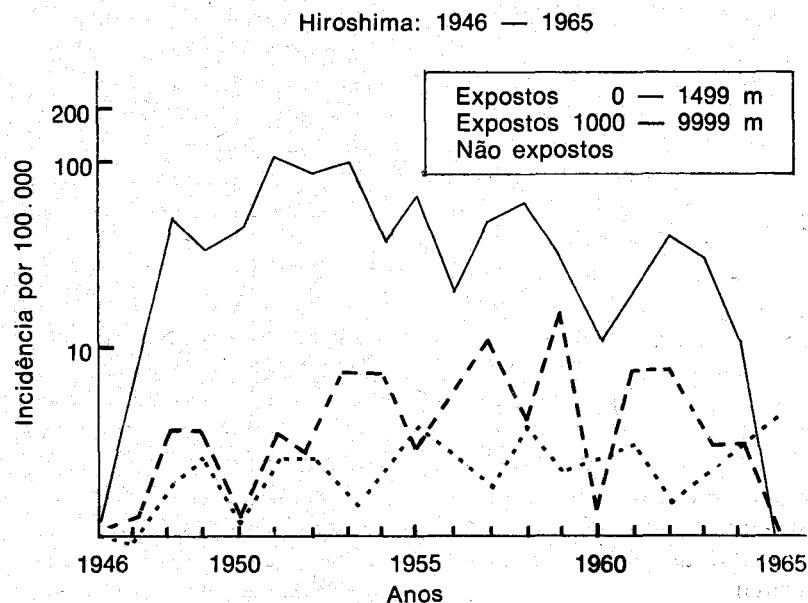


Figura 14.1 — Incidência de leucemia em Hiroshima de 1946 a 1965: comparação entre a população exposta às radiações e a não exposta, segundo M. Tomonaga (F. Gunz e A. Baikie, *Leukemia*, Third Ed., Grune & Stratton, N. Y. 1974).

indicação da existência de uma margem mínima de segurança (Court Brown e Doll). A leucemia aguda na infância também apresenta uma correlação perfeitamente definida até os 4 anos de idade, em indivíduos que foram expostos a radiodiagnóstico durante a gestação (Stewart). A exposição ao benzeno, ou a outras substâncias tóxicas, durante um prazo longo, determina uma incidência significativa aumentada de leucemias (Maugeri e Polini). Destas, o benzeno tem uma ação plenamente confirmada. O cloroanfenicol e a fenilbutazona são extremamente suspeitos (Fraumeni), assim como os agentes alcoólicos.

Patogenia

Em vários tipos de leucemia murina, especialmente a L 1210, a doença pode ser transmitida a um recipiente pela inoculação de uma única célula. Inoculando várias células, a sobrevida é diretamente correlacionada com o logaritmo das células injetadas (Skipper). Nesta situação experimental a população de células leucêmicas comporta-se como um clon originário de uma única célula, cujas células filhas se replicam outra vez e assim indefinidamente. Estes trabalhos foram aplicados à *leucemia humana linfoblástica*. Com as possíveis restrições, determinadas por diferenças existentes entre o modelo experimental e o natural, foi possível estabelecer os seguintes parâmetros comuns:

1 — A população de células leucêmicas provém de uma única célula mãe, constituindo um clon homogêneo. A origem desta célula mãe é desconhecida, mas trata-se de uma célula que sofreu uma transformação maligna e encontrou na medula óssea um microambiente ideal para sua proliferação. É, no entanto, geneticamente distinta e independente da célula pluripotente normal da medula óssea, entre as quais a célula leucêmica vive e prolifera.

2 — As células leucêmicas e seus des-

cendentes são incapazes de se diferenciar. O número de células que morre é pequeno. As células sobreviventes continuam a se dividir em intervalos regulares. Mas, ao contrário das células da leucemia murina L 1210, um grande número das células humanas permanece em repouso (G_0), fora do ciclo.

3 — O estágio da doença é correlacionado com o número total de células leucêmicas no organismo. É estimado que a presença da doença não é demonstrada senão quando há pelo menos 10^8 células leucêmicas no organismo (Clarkson), e a doença torna-se clinicamente avançada quando este número atinge a cifra de 10^{12} . Tal fato é observado em clínica, sabendo-se que os pacientes com visceromegalias escassas ou ausentes e sem invasão sangüínea leucêmica, têm melhor prognóstico que os portadores de extensas massas tumorais e sangue francamente leucêmico. Isto se deve a uma menor população leucêmica no primeiro caso.

Uma diferença importante entre as leucemias murina e humana é que nesta última a invasão da medula é um fenômeno constante, que determina sua destruição e a morte do paciente. Esta alta porcentagem de células leucêmicas na medula pode ser reduzida drasticamente pela quimioterapia, como está exemplificado graficamente pela figura tomada de Galton. (Figura 14.2) Após esta redução, processa-se lentamente uma reocupação da medula óssea pelas células leucêmicas, embora o sangue periférico continue inteiramente normal. Somente após um período que pode levar 6 meses, começa a surgir queda da hemoglobina, à qual se segue a dos neutrófilos, plaquetas e finalmente aparecem células blásticas no sangue periférico. É razoável admitir-se que os mesmos fenômenos ocorreram no início da doença, antes da administração do tratamento quimioterápico. Por isto, pode-se concluir que os sintomas dependentes da insuficiência medular representam um estágio já muito avançado da doença.

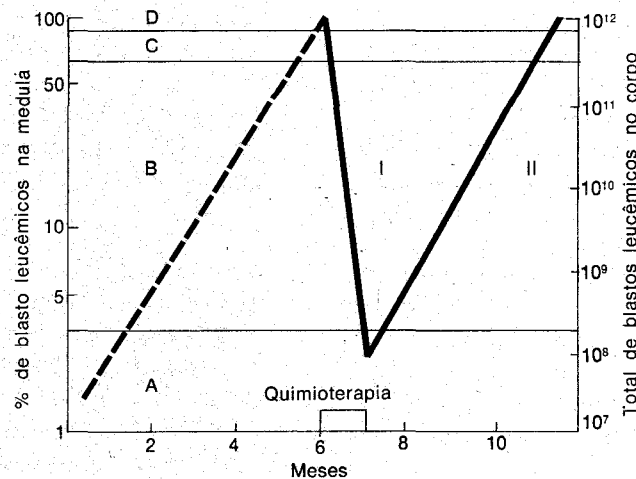


Figura 14.2 — Leucemia linfoblástica. Relação, em forma esquemática entre o número absoluto de células blásticas no corpo e (1) a porcentagem de blastos na medula óssea e (2) o estágio clínico da doença = "A": doença não detectável pelos métodos atualmente disponíveis; "B": doença sem sintomas ou sinais, sangue periférico normal; "C": sintomas e sinais presentes; o quadro sangüíneo reflete a infiltração medular; "D": paciente gravemente doente, em franca insuficiência da medula óssea. As linhas sólidas representam = i) redução do número total de blastos após um curso de tratamento que induziu uma "remissão completa"; ii) a repopulação de células leucêmicas após o término do tratamento. A linha pontilhada representa a curva provável de crescimento da população leucêmica prévia ao tratamento. Segundo Galton, op. cit.

Deve ser enfatizado, como já foi salientado no capítulo anterior, que os linfoblastos leucêmicos substituem as células normais da medula óssea porque persistem indiferenciados e com capacidade de divisão. Relativamente, muito poucas células são enviadas ao sangue periférico, onde vêm a morrer. A maioria permanece dentro da medula, proliferando num sentido horizontal, o que determina invariavelmente a ocupação da medula óssea e a sua destruição.

Estas considerações têm sido também aplicadas à *leucemia mieloblástica*, embora neste caso especial a aplicação do modelo experimental ao modelo humano seja baseada em fundamentos muito menos precisos. No caso desta entidade persistem dúvidas se há realmente uma nova população clonal invadindo a medula óssea, como no caso da leucemia linfoblástica, ou se todo o tecido mielóide foi alterado pelo estímulo leucemogênico (Galton). Estas considerações, aparentemente abstratas e irrele-

vantes são, pelo contrário, da maior importância quanto à conduta terapêutica destas leucemias. O seu esclarecimento poderá trazer um grande progresso neste campo.

Já no caso da *leucemia mielóide crônica*, foi possível evidenciar que a transformação leucêmica interessa a todas as linhagens da medula óssea, determinada como foi pela alteração da célula primitiva, pluripotente. Isto foi verificado, como já foi discutido no Capítulo II e no capítulo anterior, pelo achado do cromossoma Philadelphia nas três linhagens medulares, e sua inexistência nas células linfóides e nos fibroblastos, o que determina uma anormalidade total da medula óssea, com prevalência granulocítica. A doença é modernamente interpretada como um "tumor com desvio mínimo", análogo a um tipo experimental de hepatoma murino, no qual as células tumorais são semelhantes às células hepáticas normais, com exceção de algumas alterações bio-

químicas. Na leucemia mielóide crônica os eritrócitos e plaquetas são essencialmente normais (embora com alteração em nível cromossomal), e os granulócitos ligeiramente anormais. Mas a função medular é realizada por um tecido neoplásico (Galton). Apenas em alguns pacientes cuja medula foi destruída por dosagens excessivas, ou por hipersensibilidade ao busulfan, foi possível demonstrar a presença de um pequeno número remanescente de células normais, sem o cromossoma Philadelphia. Mas mesmo nestes casos persistia um número residual de células com o cromossoma alterado que, invariavelmente, repopulavam a medula com células leucêmicas.

Menos bem definida que as entidades anteriores, sob o ponto de vista de sua patogenia, a *leucemia linfocítica crônica* caracteriza-se por um acúmulo progressivo de pequenos linfócitos em todos os tecidos em que estas células são normalmente encontradas, isto é, os gânglios linfáticos, o baço, a medula óssea e o sangue periférico. Nos casos avançados a massa total destes linfócitos pode atingir 100 vezes o seu valor normal. Tipicamente, os órgãos são aumentados por infiltração, mais do que por invasão e destruição. As figuras mitóticas são raramente vistas e esta doença é considerada mais como uma doença acumulativa de linfócitos de longa vida, que recirculam pelo organismo, do que propriamente uma doença proliferativa. Nisto difere completamente das outras condições leucêmicas, o que se traduz por uma história natural inteiramente própria e original (Dameshek), a qual deve ser avaliada cuidadosamente, antes de qualquer intento terapêutico, como será discutido.

Histopatologicamente, esta condição apresenta aspecto idêntico aos linfomas linfocíticos difusos, quando os gânglios são examinados. Isto constitui, entretanto, apenas um aspecto morfológico comum a ambas entidades. Os linfomas são entidades proliferantes, de caráter invasivo e destrutivo, como será descrito no capítulo próprio. Sua história natural é inteiramente diferente das

leucemias linfocíticas crônicas, como pode atestar todo hematologista clínico experimentado. A existência de alguns casos de evolução superponível em sua história natural às leucemias linfocíticas crônicas é explicada pela possibilidade de formas com proliferação lenta, já que a invasão do sangue pode ocorrer em qualquer condição linfomatosa. Mas não autoriza a simplificar o problema e considerar linfomas linfocíticos e leucemia linfocítica crônica a mesma entidade. Este tipo de simplificação parte com mais frequência de patologistas (Gall e Mallory) que, ao examinar necroscopicamente casos de ambas as condições, encontra, como é natural, o mesmo aspecto anatomopatológico final. E, de um modo geral, as manifestações leucêmicas dos linfomas linfocíticos apresentam um caráter grave, evolutivo e agressivo, que oferece um problema clínico diagnóstico muito mais correlato com as leucemias linfoblásticas do que mesmo com a leucemia linfóide crônica.

Classificação e nomenclatura

As classificações disponíveis são insatisfatórias, pois são baseadas em caracteres clínicos e citomorfológicos. Assim, sob um ponto de vista clínico, estas condições foram caracterizadas como *agudas* e *crônicas*. Do ponto de vista citológico, dois grupos principais também podem ser diferenciados, as formas *linfocitárias* e *mielóides*. Estes dois grupos são subdivididos, conforme o grau de maturidade celular, em formas *imaturas*, que têm em geral uma evolução "aguda" e formas *maturas*, que têm por sua vez uma evolução "crônica". Em uma pequena porcentagem das formas ditas agudas não é possível saber a qual sistema pertencem as células, se mielóide ou linfóide. Estas formas são consideradas *indiferenciadas*.

Nomenclatura — a nomenclatura dos diferentes tipos de leucemia, como salienta Galton, surgiu à medida que estas foram descritas. É confusa e ilógica, mas dificilmente poderá ser abandonada devido ao seu uso difundido.

As *leucemias crônicas*, conhecidas há mais de um século, são designadas como *linfocíticas* e *mielóides* ou *granulocíticas*. As *leucemias linfocíticas agudas* são, em geral, designadas como *leucemias linfoblásticas*. As formas agudas mielóides são conhecidas como *leucemias mieloblásticas*, quando predominam estas células ou como *promielocíticas*, quando há prevalência destes precursores granulocíticos. Quando estas células assumem um aspecto monocitóide, esta condição é denominada *promielocítica monocitóide* ou *mielo-monocítica*. Já quando os monócitos apresentam uma morfologia convencional, semelhante a dos monócitos habitualmente encontrados no sangue circulante normal, a condição é denominada *monocítica*. A expressão *eritroleucemia* é utilizada nos casos em que há coexistência de mieloblastos e de eritroblastos mais ou menos dismórficos no sangue periférico e na medula óssea. Quando todas as células malignas têm a morfologia de eritroblastos dismórficos, a condição é denominada *eritremia aguda* ou *mielose eritrêmica* ou, eponimicamente, *doença de di Guglielmo*.

A *leucemia eosinofílica* é um subtipo muito raro de leucemia granulocítica; pode existir numa forma aguda, semelhante à forma promielocítica e numa forma sub-aguda, semelhante à leucemia granulocítica crônica. As *leucemias basófilas* descritas não eram nada mais que leucemias mielóides crônicas com cifras elevadas de basófilos (Quattrin e cols.). A *leucemia megacariocítica* é uma forma muito rara de leucemia aguda; pode também ser um estágio terminal da leucemia mielóide crônica e da metaplasia mielóide agnogênica.

A *forma juvenil da leucemia granulocítica* apresenta uma citomorfologia semelhante à da leucemia mielóide crônica. É encontrada principalmente nos jovens, mas também pode ser vista em adultos. A investigação do cromosoma Philadelphia é negativa, e a condição tem uma evolução muito grave.

A expressão *leucemia-aleucêmica* deve ser evitada. Na realidade não se re-

fere a qualquer tipo especial de leucemia, mas a uma fase que pode ser encontrada em estágio não avançado de qualquer tipo de leucemia de células imaturas. A expressão *leucose*, utilizada neste texto, foi cunhada justamente para evitar a contradição inerente à expressão leucemia que significa, etimologicamente, a presença de células brancas no sangue. Como isto não sucede em numerosos casos, a expressão leucose seria mais adequada. A forma com invasão sangüínea seria então "leucose leucêmica", expressão correta sob o ponto de vista etimológico. Todavia, seu uso é restrito. Nesta obra é utilizada praticamente como sinônimo de leucemia.

Condições que determinam ocasionalmente manifestações leucêmicas — há uma série de hemopatias malignas que em geral evoluem sob uma forma tumoral, circunscrita à invação de órgãos e tecidos sólidos. Entretanto, em algumas oportunidades, por razões inteiramente desconhecidas, estes processos podem invadir o sangue periférico, assumindo uma feição "leucêmica". Estas condições são, principalmente, o linfoma linfocítico difuso indiferenciado e o plasmocitoma. Determinam a *leucemia de células linfomatosas* (ou linfosarcomatosas, como eram previamente denominadas estas condições) e a *leucemia de células plasmáticas*. A primeira condição já recebeu um número enorme de designações, entre as quais leucossarcoma de Stenberg, o que tem trazido muito mais confusão do que utilidade prática ao problema. Em oportunidades menos frequentes também podem ser vistas manifestações leucêmicas da doença de Waldenström, confundível com a leucemia linfóide crônica e manifestações reticulêmicas ou histiocitêmicas de tumores histiocíticos. Estas são dificilmente diferenciáveis das leucemias histiocíticas.

Classificação das leucemias

Em síntese, as leucemias podem ser classificadas, de um modo insatisfatório, como já foi dito, nas seguintes variedades:

Tabela XIV-1

Classificação das leucemias

Mielóides:	A CÉLULAS INDIFERENCIADAS: (ou parcialmente diferenciadas)	1. Mieloblásticas 2. Promielocíticas 3. Mielomonocíticas 4. Monocíticas 5. Eritroleucemia 6. Eritremia aguda 7. Eosinofílica 8. Megacariocítica
	B CÉLULAS DIFERENCIADAS:	1. Leucemia mielóide crônica 2. Leucemia granulocítica juvenil 3. Leucemia monocítica crônica (?)
Linfocíticas:	A CÉLULAS INDIFERENCIADAS:	1. Linfoblástica 2. Leucemia linfomatosa (células linfosarcomatosas)
	B CÉLULAS DIFERENCIADAS:	1. Leucemia linfocítica crônica 2. Manifestações leucêmicas de linfomas diferenciados
Plasmocíticas:	— Leucemia de células plasmáticas	
Histiocíticas:	— Leucemia histiocítica (= manifestações leucêmicas de linfoma histiocítica?)	

(Segundo Galton, modificado)

Entretanto, nesta obra será discutido o problema das leucemias sob um enfoque diferente. A realidade clínica demonstra que as leucemias da infância têm um comportamento particular: são quase sempre linfoblásticas, responsivas à terapêutica e apresentam particularidades próprias à sua história natural como, por exemplo, a frequência do envolvimento do sistema nervoso central. A incidência de leucemias "crônicas" é raríssima na infância e mesmo discutível. Já nos adultos, a forma aguda prevalente é a mieloblástica. E todas as formas agudas deste período etário respondem de modo uniformemente mal ao tratamento, até mesmo quando a modalidade citomorfológica é do tipo linfoblástico. Além disso, há neste grupo etário uma grande prevalência de formas crônicas. Por todos estes motivos preferimos, no presente compêndio, abordar inicialmente as leucemias na infância, com ênfase toda especial na leucemia linfoblástica. No capítulo subsequente será abordado o problema das leucemias no adulto e as formas raras de leucemias.

Referências bibliográficas

- Baserga, A.: Le Leucemie. Edizioni Pem. Roma. 1972 (976 pgs.).
- Bizzozzero O.J. Jr., Johnson K.G., Ciocco A.: Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-64. I. Distribution, incidence and appearance time. N. Engl. J. Med, 274: 1095, 1966.
- Bizzozzero O.J. Jr., Johnson K.G., Ciocco A., Kawasaki S., Toyoda S.: Radiation-related leukemia in Hiroshima and Nagasaki, 1946-64. II. Observations on type-specific leukemia, survivorship and clinical behavior. Ann. Intern. Med. 66: 522, 1967.
- Brill, A.B., Msanobu, T. e Heyssel, R.M.: Leukemia in man following exposure to ionizing radiation: A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki, and a comparison with other human experience. Ann. Int. Med. 56: 590, 1962.
- Clarkson, B., Todo, A. Ogawa, M. Gee, R. e Fried, J.: Considerations of the cell cycle in chemotherapy of acute leukemia. In: Ultmann, J.E. et al.: Current Concepts in the management of lymphoma and leukemia. Springer-Verlag ed. Berlin. 1971.
- Court Brown, W.M. e Doll, R.: Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. Br. Med. Jour. 2: 1327, 1965.

- Dameshek, W.: Chronic lymphocytic leukemia — an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes. *Blood*, 29: 566, 1967.
- Doll, R.: Leukaemia and aplastic anaemia in patients irradiated for ankylosing spondylitis. London, Her Majesty's Stationery Office, 1957.
- Doll, R.: The incidence of leukaemia and the significance of environmental factors. In Hayhoe, F.G.J.: *Lectures on Haematology*, Cambridge: At the University Press, 1960. Pg. 138.
- Fraumeni, J.F.: Bone marrow depression induced by chloramphenicol or phenylbutazone, *J.A.M.A.* 201: 150, 1967.
- Frei, E., III, Freireich, E.J.: Progress and perspectives in the chemotherapy of acute leukemia. In: *Advances in Chemotherapy*. Eds.: A. Gondin, F. Hawking, and R.J. Schnitzer, New York: Academic Press. p. 269, 1965.
- Gall, E.A. e Mallory, T.B.: Malignant lymphoma: a clinico-pathologic survey of 618 cases. *Amer. Jour. of Pathology* 18: 381, 1942.
- Galton, D.A.G.: Leukaemia. In: Hoffbrand, A.V. e Lewis, S.M.: *Tutorials in postgraduate medicine: Haematology*. W. Heinemann Medical Books ed. London, 1972. pg. 451.
- Grooss, L.: "Is leukaemia caused by a transmissible virus? A working hypothesis". *Blood*, 9: 557, 1954.
- Gunz, F. e Baikie, A.G.: *Leukemia*. 3/th ed. Grune & Stratton ed. New York, 1974.
- Harven, E. de: Morphology of Murine Leukemia Viruses. In Rich, op. cit., pg. 97.
- Hayhoe, F.G.J.: *Leukaemia: research and clinical practice*. J. & A. Churchill ed. London. 1960.
- Kaplan, H.S.: On the etiology and pathogenesis of the leukemias: A review. *Cancer Res.*, 14: 535, 1954.
- Maugerini, S. e Polini, G.: Le leucemie da tossici industriali. In Baserga, op. cit. pg. 153.
- Quattrin, N. et al: *Leucemie Basofile*. Ed. Omnia Medica. Pisa. 1959.
- Rich, M.A.: *Experimental Leukemia*. Appleton-Century-Crofts ed. New York, 1968.
- Siegler, R.: Pathology of Murine Leukemias. In Rich, op. cit. pg. 51.
- Skipper, H.E.: Leukocyte kinetics in leukemia and lymphoma. In: *Leukemia-Lymphoma — 14th Annual Clinical Conference on Cancer, 1969*, at The University of Texas M.D. Anderson Hospital and Tumour Institute at Houston. Year Book Medical Pub. Chicago, 1970, pg. 27.
- Stewart, A. e Hewitt, D.: A survey of childhood malignancies. *Brit. Med. Jour.* 1: 1495. 1958.
- Upton, A.C.: The role of radiation in the etiology of leukemia. In: Zarafonitis, C.J.D.: *Proceedings of the International Conference on Leukemia-Lymphoma*. Lea Febiger. Philadelphia, 1968. pg. 55.
- Upton, A.C. e Cosgrove, G.E.: Radiation-Induced Leukemia. In Rich, M.A., op. cit. pg. 131.
- Woodliff, H.J.: *Leukemia Cytogenetics*. Year Book Medical Pub. Chicago, 1971.

Capítulo XV

As leucemias agudas na infância e no adulto. Formas raras de leucemias As reticulo-endotelioses

Neste capítulo serão abordadas as leucemias por células imaturas, também denominadas leucoses blásticas, como já foi dito. Devido a diferenças próprias à incidência, à história natural e à resposta terapêutica, o comportamento das leucemias agudas na infância difere substancialmente daquele observado nos adultos, sobretudo nos velhos. Por este motivo e como este compêndio é de natureza essencialmente clínica, pareceu ao autor conveniente abordar estas entidades pelos seus períodos etários, e não por sua classificação citomorfológica, como é mais habitual. Após o estudo destas leucoses, será abordado de modo sucinto o problema das leucemias de formas citológicas mais raras.

Leucemias agudas na infância

O advento dos antibióticos, permitindo o controle da maioria das infecções, modificou inteiramente as causas de mortalidade da infância que, nos países desenvolvidos, passou a ser liderada pelos acidentes, logo seguida pelas doenças malignas. E, dentre as condições malignas na infância, as leucemias, infeliz-

mente, ocupam lugar de destaque: mais de 50% das crianças que falecem de câncer são portadoras de leucemias agudas. Destas, cerca de 90% têm origem linfocítica, e as 10% restantes são de origem mielóide ou monocítica. Muito raramente são observados casos de leucemia mielóide crônica na infância, representando menos de 2% dos casos de leucemia neste período etário. A leucemia linfocítica crônica jamais é observada na infância. Os outros tipos de leucemia — da série vermelha, as eritremias, as leucemias eosinofílicas e as megacariocíticas são extremamente raras, tanto na infância quanto na idade adulta.

Incidência — a leucemia aguda apresenta sua maior incidência na infância, entre 1 a 4 anos. A leucemia linfoblástica é mais comum no sexo masculino e apresenta seu pico de incidência entre os 3 e 4 anos. A incidência global de leucemia na infância nos Estados Unidos é de 4 casos por 100.000 habitantes, com a ocorrência de 4.000 casos novos por ano. Sua incidência neste país é menor nos negros, embora sua evolução seja nitida-

mente mais pejorativa nestes indivíduos. A síndrome de Bloom, as deficiências imunológicas congênitas, a síndrome de Fanconi (anemia aplástica), o gêmeo univitellino de paciente leucêmico, os indivíduos irradiados, os portadores de aneuploidia cromossômica e os indivíduos expostos à intoxicação pelo benzeno, constituem o chamado *grupo de "alto risco"* leucêmico. Ou seja, estes indivíduos apresentam uma probabilidade muito maior de se tornarem leucêmicos que a população de um modo geral.

Fisiopatologia — a característica fundamental da leucemia aguda é a proliferação invasiva de células indiferenciadas dentro da medula óssea. Estas células, que na medula óssea normal têm funções muito específicas, dando origem às diferentes linhagens hematológicas, perdem sua função e o seu relacionamento ecológico no microambiente medular. Sua proliferação desordenada, vitoriosamente competitiva, termina por substituir toda a linhagem nobre da medula óssea, com desaparecimento da eritropoiese, leucopoiese e trombocitopoiese. Isto vai se traduzir no sangue periférico por uma pancitopenia cuja prevalência, mais anêmica, granulocitopênica ou trombocitopênica, pode variar ligeiramente de um caso para outro, conferindo uma exteriorização clínica própria a cada paciente. Simultaneamente, ou cronopatologicamente logo após a invasão medular, os elementos blásticos ganham o sangue circulante, onde vão se exteriorizar pela configuração "leucêmica" do hemograma, que quase, mas não sempre, caracteriza as afecções leucóticas, a ponto de se haver tornado sua designação habitual. Distribuídas pelo sangue, as células blásticas invadem todo organismo, compondo a história natural da doença, onde qualquer infiltração de tipo prevalentemente difuso pode surgir: infiltrações cutâneas, pulmonares, renais, meningo-encefálicas, etc. Uma característica, entretanto, é quase sempre respeitada na invasão do organismo pelas células leucêmicas: a tendência inicial de invadir estruturas que foram ou são hemo-

poiéticas, determinando o que já foi denominado como invasão histohomóloga. Assim, antes de outras estruturas, são invadidos inicialmente os gânglios, o baço e o fígado. Outra característica biológica da célula leucêmica é a tendência a formar massas em certos locais, por razões desconhecidas, determinando a formação do chamado *cloroma*. Destes locais, o mais freqüente é a cavidade retroocular.

A célula leucêmica — os blastos, característicos da leucemia aguda, têm como configuração comum a imaturidade celular, caracterizada pelo núcleo prevalente, contendo nucléolos e o citoplasma basófilo, rico em ácido ribonucleico. O linfoblasto típico possui um citoplasma muito escasso, um núcleo redondo, exibindo uma cromatina um pouco grosseira, por vezes formando conglomerados com aspecto de massa amorfa, no interior da qual são observados um a dois nucléolos, por vezes não muito nítidos. (Plancha F) O citoplasma não apresenta grânulos demonstráveis pelos corantes panóticos ou pela peroxidase. A coloração com o reativo de Schiff demonstra a existência de pequenas massas contendo glicogênio. (Plancha G) O mieloblasto apresenta em geral um citoplasma basófilo um pouco mais abundante, o qual pode exibir alguns grânulos, que são coráveis pelo método da peroxidase. Por vezes, exibe bastonetes azurófilos denominados de Auer e que são característicos do mieloblasto. O núcleo do mieloblasto, geralmente, é ligeiramente indentado, contendo uma cromatina em geral muito delicada. No seu interior são vistos, muito distintamente, dois a quatro (ou raramente mais) nucléolos, que por vezes assumem grande dimensões. Os monoblastos são de caracterização mais difícil, geralmente se confundindo com uma forma especial de célula blástica de origem mielóide, o mielomonócito. Apresenta em geral um núcleo reniforme, com cromatina de delicadeza mediana, com um número variável de nucléolos. O citoplasma, de contornos irregulares, pode conter finos grânulos azurófilos e

apresentar coloração basófila irregular. Sua caracterização exige técnica citológica especial, a determinação das esterases, e mesmo assim é com frequência duvidosa. Alguns casos de leucemia exibem células blásticas muito imaturas, cuja linhagem não pode ser definida. Estes casos são classificados como sendo de leucemias por células blásticas indiferenciadas ("stem cells" dos autores de língua inglesa, "cellules souches" dos franceses). Podem também ser designados simplesmente como "leucemia de células blásticas". Um certo número de subtipos de leucemias tem sido descrito, ultimamente, como formas "imunoblásticas". Entretanto, estas novas tentativas de sub-classificação ainda não chegaram a uma unanimidade aceitável e sua discussão foge ao âmbito da presente exposição.

Diagnóstico — são muito variáveis as manifestações clínicas iniciais das leucemias agudas. A queixa mais comum é de estado febril com empaldecimento da criança. Outras vezes, os familiares notaram o aparecimento de petequias e sufusões, ao mesmo tempo que a criança tornava-se pálida. Por vezes, as dores ósseas são prevalentes e as primeiras manifestações são de claudicação ou de quadro supostamente poliarticular. Em outras ocasiões, as manifestações orais abrem o quadro: gengivorragia, aftas, exulcerações orais e não poucas vezes o paciente é enviado inicialmente ao odontólogo. Em alguns casos, a mãe nota o aparecimento de adenomegalias, especialmente cervicais. De todas estas queixas, a mais típica, embora não seja a mais frequente, é o relato de febre, empaldecimento e manifestações purpúricas, que propõe imediatamente o diagnóstico de grave disfunção da medula óssea.

O *exame clínico* em geral revela uma criança pálida, febril, taquicárdica, com ou sem manifestações purpúricas prevalentes, mas quase sempre com pequenas equimoses ou petéquias. As manifestações orais dependem do nível plaquetário e granulocítico. Na presença de mar-

cada trombocitopenia, são mais do tipo purpúrico-hemorrágico. Com deficit de menos de 1 000 granulócitos ocorrem também as exulcerações necróticas, de odor fétido. A compressão do esterno (e da tibia nas crianças em idade pré-escolar) determina dor, muitas vezes intensa. Há, em geral, presença de adenomegalias, com tendência à distribuição simétrica, cujas dimensões variam entre si, e de um caso para outro. São gânglios de consistência elástica, não confluentes e não aderentes aos planos adjacentes. No caso de crescimento súbito podem ser dolorosos, embora esta característica pertença mais aos processos inflamatórios agudos. O baço é frequentemente palpável, de dimensões variáveis, porém raramente atingindo a cicatriz umbelical. Sua consistência é moderadamente aumentada, e nunca atinge a consistência observada nas formas crônicas de leucemias. A hepatomegalia é frequente, geralmente de consistência própria. Suas dimensões são também extremamente variáveis. A presença de grande hepatomegalia faz suspeitar de diagnóstico tardio da condição. As manifestações cutâneas não purpúricas não são frequentes ao primeiro exame. Em certos casos porém podem ser encontradas lesões nódulo-papulares, de consistência aumentada, por vezes com reação eritrodérmica. O prurido não é frequente. Raramente, nos casos ditos cloromatosos, é evidenciada proptose de um globo ocular. O exame do fundo de olho é quase sempre normal ao primeiro exame, revelando apenas palidez proporcional à anemia. Raramente podem ser vistas nesta ocasião manifestações hemorrágicas, pré-retinianas, em chama de vela, por vezes com o centro mais claro. O exame neurológico é quase sempre normal, sendo excepcional a abertura de um caso de leucose com manifestações de infiltração do sistema nervoso central.

O *exame do sangue periférico* revela, em geral, a presença de uma anemia normocrômica e normocítica, e de um grau variável de trombocitopenia. Em

aproximadamente dois terços dos casos a leucocitometria é baixa ou normal no primeiro exame, mas pode no terço restante ser elevada e, por vezes, muito elevada. O número de granulócitos é frequentemente baixo, não sendo raras as cifras de 1 000 ou menos por mm^3 ao primeiro exame. Na imensa maioria dos casos é possível demonstrar no esfregaço a existência de células blásticas dismórficas. É sempre essencial confirmar o diagnóstico com *punção da medula óssea*. Nos casos de uma infiltração maciça o material pode não ser obtido ("dry tap" dos autores americanos), e é necessário efetuar uma biópsia, sendo recomendável a agulha de Jamshidi pediátrica, que permite obter com toda facilidade um pequeno cilindro de medula da crista ilíaca posterior. Com este material, é fácil realizar lâminas por impressão para o exame citológico e enviá-lo ao patologista para a execução de cortes em parafina.

Além dos exames hematológicos, a *radiografia do esqueleto* pode fornecer dados de grande importância. Procedendo-se à investigação sistemática, encontram-se alterações ósseas na radiologia de aproximadamente 50% dos pacientes, no momento em que o diagnóstico de leucose é efetuado. Destas, as manifestações mais comuns são a faixa de translucência meta-fisária ("tarja leucêmica"), as infiltrações sub-periosteas com imagens de duplicação do periosteio, as irregularidades na zona juxta-medular da cortical, configurando imagens líticas comparáveis ao "arrancamento com a unha" e as lesões líticas, de um modo geral. As imagens poróticas e colapsos vertebrais são mais vistos em pacientes submetidos a tratamento com glicocorticóides por tempo excessivo. O envolvimento ósseo inicial não parece ter correlação prognóstica. (Plancha XV-A, 3 a 6)

Os outros dados laboratoriais encontrados são variáveis e inespecíficos. Destes, o mais comum é a elevação do *ácido úrico*, traduzindo a excessiva formação e fragmentação nuclear das células leucêmicas. A deficiência da hemostasia fi-

ca em geral adstrita à trombocitopenia. Porém, nos casos de leucoses promielocíticas, pode ser desencadeado também um mecanismo de coagulação intravascular associado, conferindo o aspecto eminentemente hemorrágico a esta gravíssima variedade de leucemia. Raramente, são observados em alguns pacientes níveis sangüíneos de cálcio elevados. Numa destas circunstâncias, em que havia extenso envolvimento esquelético, o autor observou também polidipsia e poliúria, que desapareceram com a correção da hipercalcemia. A insuficiência renal é rara, como manifestação inicial de leucose: o mais freqüente é que ocorra por administração de citostáticos sem correção prévia da hiperuricemia. A determinação da *muramidase* sérica, assim como sua excreção urinária, têm demonstrado níveis elevados nas leucemias monocíticas e mielomonocíticas, cifras ligeiramente elevadas nas formas mielo-blásticas e normais nas linfoblásticas. Para terem valor diagnóstico, estas cifras têm que ser determinadas antes de qualquer tratamento.

O diagnóstico diferencial das leucoses agudas raramente oferece maiores dificuldades. Mas, às vezes, ao examinar uma criança febril, com adenomegalias e esplenomegalia, o pediatra pode ficar em dúvida se o caso pode ser atribuído a uma virose linfotrópica ou à leucose. Isto se torna particularmente difícil quando estas viroses determinam, excepcionalmente, quadros associados de púrpura trombocitopênica ou de anemia hemolítica. Entretanto, o exame hematológico demonstra nas viroses a presença de linfócitos estimulados, com citoplasma hiperbasófilo, as chamadas células de Downey. Já nas leucoses, o aparecimento de células blásticas, de configuração monótona, permite o diagnóstico preciso, que é então corroborado pelo exame da medula óssea. Como dados complementares, por vezes úteis, são as reações de Paul-Bunnell e o monoteste. Entretanto, a primeira é raramente positiva em nosso meio e o segundo parece ser bastante pouco específico. Ao que tudo indica, o

que existe na realidade é um grupo de afecções linfotrópicas, que podem ser denominadas como "síndrome" mononucleósica", (JAMA, 1975). Destas, fazem parte a própria mononucleose infectuosa, cuja etiologia única tem sido discutida, a doença de inclusão citomegálica, a linfocitose aguda benigna e a forma ganglionar da toxoplasmose. Em todas estas condições quase sempre há um certo grau de comprometimento associado do fígado, traduzido por níveis moderadamente elevados das transaminases e da fosfatase alcalina séricas, o que não é visto nas leucoses, habitualmente.

Diagnóstico diferencial realmente difícil é o de anemia aplástica e leucose aguda, pois muitas vezes um quadro de aplasia constitui etapa inicial de processo leucêmico, nas denominadas "leucemias bifásicas", dos autores franceses (J. Bernard). Outro diagnóstico igualmente difícil é o das formas clínicas que se iniciaram com um quadro simulando a febre reumática e que foram tratados intempestivamente com corticóides. Muitas vezes ocorre remissão completa, e o diagnóstico somente será efetuado na recaída, quando se suspender o corticóide. O autor já teve oportunidade de ver um caso que evoluiu um ano com o diagnóstico de febre reumática, até ter sua verdadeira natureza leucêmica demonstrada.

Fatores prognósticos — obviamente, o prognóstico das leucemias agudas não tratadas é integralmente letal, em prazo geralmente inferior a seis meses do diagnóstico. Entretanto, com o advento das modernas técnicas poliquimioterápicas de tratamento, foi possível separar os pacientes, ao primeiro exame, em dois grupos principais: os casos com a previsão de uma boa sobrevida e eventual cura da doença, e os casos denominados de "alto risco". São considerados casos de mal prognóstico: 1) os que são observados antes de um, ou após o décimo ano de idade; 2) os casos que exibem grandes visceromegalias; 3) os casos com cifras leucocitárias elevadas, acima de

50.000 por mm^3 ; 4) a presença de comprometimento do mediastino; 5) as crianças de cor negra. Porém, dentre todos estes critérios, o mais importante refere-se ao tipo de leucemia: caso se trate de leucemia linfoblástica, os dados enumerados têm uma grande importância; caso se trate de leucemia mieloblástica, monocítica ou mielomonocítica, os dados acima têm apenas uma importância relativa, pois a sobrevida destes pacientes continua muito precária e os casos de longa remissão são excepcionais. Felizmente, são formas raras na infância, sobretudo abaixo dos 10 anos. Quanto às leucemias indiferenciadas, o seu comportamento é variável: muitas vezes têm evolução superponível à das leucemias linfoblásticas.

Neste tópico, convém fazer referência ao problema dos tumores ganglionares que invadem o sangue, os linfomas leucêmicos. O seu diagnóstico diferencial com as leucemias nem sempre é fácil, havendo uma margem considerável de superposição. Ao ponto, mesmo, de autores como Mallory simplificarem a questão e julgarem que as leucemias nada mais seriam que tumores leucemizados, o que constitui uma simplificação inaceitável do problema. Entretanto, para a conduta prática de um caso de tumor ganglionar leucemizado, o mesmo pode ser considerado como equivalente às formas tumorais das leucemias agudas, com o mesmo prognóstico extremamente reservado.

Tratamento do paciente leucêmico

Os casos de leucemia linfoblástica apresentam longas remissões e um número apreciável de doentes podem ser considerados curados, após remissões de dez ou mais anos. Porém, isto somente é obtido através de um tratamento altamente especializado, com facilidades adequadas, acessível a um número restrito de especialistas. É dever, pois, do pediatra, encaminhar estes casos a centros especializados, que disponham de pessoal e de instalações materiais adequadas.

O tratamento do paciente leucêmico

pode ser didaticamente dividido em duas etapas principais: a primeira refere-se aos cuidados gerais; a segunda atém-se propriamente à quimioterapia da condição leucótica.

Cuidados gerais — de um modo geral, é necessário inicialmente internar o paciente e proceder à correção do nível de hemoglobina e da hidratação, com transfusão e perfusão parenteral. O paciente apenas anêmico deve receber exclusivamente hemácias concentradas. O paciente trombocitopênico em sangramento deve receber transfusão de concentrado plaquetário. Esta orientação é particularmente importante. A correção da anemia com sangue total vai determinar iso-imunização leucocitária e plaquetária, tornando problemática a transfusão destes elementos, posteriormente. No paciente febril é essencial a realização de culturas do orofaringe, urina e fezes, para identificação de germens patogênicos. As funções renal e hepática devem ser avaliadas, assim como a sensibilidade cutânea, efetuando testes com PPD, histoplasmina e Candida. Serão discutidos mais detalhadamente os problemas da hiperuricemia, da hemorragia e da infecção, por se tratarem de aspectos cruciais nos pacientes leucêmico.

A hiperuricemia — a maioria das crianças apresenta hiperuricemia assintomática no momento do diagnóstico da leucose. Entretanto, qualquer fator desencadeante, como a desidratação ou o tratamento iniciado intempestivamente, pode determinar insuficiência renal aguda nestes pacientes, especialmente quando o ácido úrico encontra-se acima de 10 mg/100 ml. A hiperuricemia, definida como presença de cifra de ácido úrico acima de 6 mg/100 ml, deve-se nas leucemias a um aumento do "turnover" das purinas, devido à maior proliferação celular associada à uma destruição espontânea de células mal formadas, ou induzida por tratamento citotóxico. As purinas são degradadas a ácido úrico no homem pela via hipoxantina-xantina, pro-

cesso este que é catalisado pela xantina-oxidase. A excreção do ácido úrico na urina é regulada por uma combinação de mecanismos, que envolve a filtração glomerular e a reabsorção e excreção ao nível do túbulo proximal, com possível intervenção também do túbulo distal na espécie humana. Os meios de corrigir a hiperuricemia são de duas naturezas: provocar sua maior eliminação ou impedir sua síntese. A primeira é obtida através do aumento do fluxo urinário, o que pode ser conseguido por uma administração de cerca de 3 000 ml de água por m² de superfície corporal nas 24 horas. No caso de uma ingesta deficiente, esta pode ser administrada por via parenteral, sob a forma de glicose a 5%. Devido à insolubilidade do ácido na urina ácida, esta deve ser corrigida para valores de PH 7.0 a 7.5 com administração de bicarbonato de sódio oral, em doses de 3 a 4 gramas por metro quadrado de superfície corporal. No caso de hidratação parenteral o mesmo deve ser injetado na infusão de glicose, tendo o cuidado de prevenir a ocorrência de hipocalcemia e hipocalcemia. O lactato de sódio não deve ser utilizado com esta finalidade, pois o lactato inibe a excreção de ácido úrico. É desnecessário enfatizar que os denominados uricozúricos jamais devem ser utilizados nestes pacientes, pois irão determinar uma concentração renal de ácido úrico acima do nível crítico, com sua precipitação, e instalação de insuficiência renal aguda. Quanto ao bloqueio da síntese do ácido úrico, este deve ser iniciado conjuntamente com as medidas de aumento do fluxo urinário, pois leva algum tempo para beneficiar o paciente. Utiliza-se para isto o alopurinol, que é um inibidor competitivo da xantina-oxidase: a conversão da hipoxantina à xantina e desta a ácido úrico é bloqueada, com o aumento conseqüente de eliminação urinária de oxipurinas, hipoxantina e xantina, que não apresentam um problema de solubilidade urinária tão crítica quanto o ácido úrico. De qualquer modo, estes derivados são mais solúveis em urina alcalina e, por isto, a administração do

bicarbonato de sódio deve ser prosseguida.

Caso se instale insuficiência renal aguda conseqüente à nefropatia úrica, a administração de manitol pode determinar diurese osmótica e salvar a vida do paciente. A utilização de furasemide, contraindicada no início de seu aparecimento, tem sido atualmente largamente utilizada pelos nefrologistas no manejo destas condições. De um modo geral, como já foi dito, a insuficiência renal é quase sempre provocada pela administração de agentes citostáticos em paciente mal hidratado e com níveis de ácido úrico críticos. Assim, deve-se proceder à correção da hiperuricemia antes da administração de qualquer agente citostático, incluindo os glicocorticóides, que são poderosos agentes linfólitos e podem determinar fusão de grandes massas viscerais em pacientes portadores de leucose linfoblástica.

No caso do emprego de alopurinol, a administração do antimetabólito 6-mercaptopurina deve ser reduzida, pois sua degradação depende da xantina-oxidase.

Hemorragias — o sangramento, após a infecção, é a maior causa de morte de crianças portadoras de leucemia aguda. A ocorrência de sangramento guarda uma relação bem proporcional com o número de plaquetas circulantes, tornando-se comum quando as cifras caem abaixo de 50.000 por mm³. Entretanto, a ocorrência concomitante de infecção precipita o aparecimento dos fenômenos hemorrágicos, talvez pelo desencadeamento de um componente vascular associado e a não disponibilidade de plaquetas para corrigir os pertuítos vasculares conseqüentes à vasculite séptica. As manifestações hemorrágicas também são muito comuns na trombocitopenia associada a níveis muito elevados de leucócitos, que determinam bloqueio da microcirculação pela denominada "leucostasia", com o estabelecimento de zonas de hipóxia e rotura vascular.

Para deter hemorragia associada

com grave trombocitopenia ou prevenir sua eclosão em paciente trombocitopênico com infecção, devem ser utilizados os concentrados plaquetários. A quantidade obtida a partir de um frasco de sangue com 500 ml, é denominada usualmente como "unidade de plaquetas". A quantidade necessária para corrigir a hemostasia de um paciente gravemente trombocitopênico situa-se em cerca de uma unidade para cada 6 kg de peso corporal por dia. O método apresenta seus maiores benefícios em suas primeiras utilizações. Logo após um certo número de transfusões, sobretudo quando estas são efetuadas com algum intervalo, surge iso-imunização às plaquetas, que pertencem ao sistema HLA. A presença da iso-imunização determina lise das plaquetas logo após sua transfusão, com conseqüente perda de eficácia do método. Por isto, o mesmo deve ser reservado para as situações que determinem um real e imediato perigo de vida, como as manifestações hemorrágicas no sistema nervoso central ou perdas sangüíneas digestivas volumosas.

Como medida complementar, o ácido acetil-salicílico deve ser proscrito nos pacientes portadores de trombocitopenia, pois vai determinar a inutilização funcional das plaquetas ainda existentes, pela sua ação bloqueadora da agregação plaquetária. Outras drogas também interferem com a fisiologia normal das plaquetas, como os anti-histamínicos, a fenilbutazona e as fenotiazinas.

Nas graves hemorragias da leucemia promielocítica, quando for possível firmar o diagnóstico de coagulação intravascular disseminada em bases absolutamente seguras, a administração da heparina pode ser tentada, em doses de 5000 unidades intravenosas cada 4 horas, tendo-se o cuidado de administrar também plasma preparado com os cuidados usuais para pacientes hemofílicos e concentrados plaquetários.

Contrôle das infecções nos pacientes leucêmicos — as infecções são responsáveis pela morte da maioria dos pacientes por-

tadores de leucemia, tanto nas fases de atividade da doença quanto nas fases de remissão. Serão abordadas as infecções de origem bacteriana, as parasitárias e as de origem viral.

Infecções bacterianas — os agentes mais freqüentemente encontrados no paciente leucêmico são o *Pseudomonas aeruginosa*, a *Escherichia coli* e o *Staphylococcus aureus*. A natureza da infecção depende principalmente da fase da hemopatia, assim como das modificações induzidas pelo tratamento. As fases mais críticas devem-se à soma da granulocitopenia intensa, inferior a 500 granulócitos por mm³ associada à depressão imunológica. Esta condição é encontrada muito particularmente no momento da indução (ver abaixo) e sobretudo nos tratamentos ditos de reindução. Sempre que estes pacientes fazem febre elevada, acima de 38° C, é sinal de que foram acometidos por processos sépticos. Sua localização é incerta e problemática, devido à grave perturbação do mecanismo da inflamação e o único dado laboratorial válido é a demonstração do germen através de cultura. Como este método necessita de um prazo variável, mas por vezes longo, é necessário, após a coleta de várias hemoculturas e de cultura da urina e de secreções, iniciar terapêutica antibiótica ativa. Isto pode ser feito com a administração intravenosa de gentamicina na dose de 3 a 4 mg por kg de peso corporal nas 24 horas, diluindo a quantidade a ser injetada, em aparelho de microgotas com 50 ml de salina e administrando em 3 a 4 vezes. A gentamicina associa-se uma penicilina penicilinase resistente, como a metecilina, em doses de 300 a 400 mg por kg de peso corporal nas 24 horas, em doses máximas de 12 a 14 gramas por dia ou a cefalotina em doses de 100 a 150 mg por kg/24 h na veia. Na suspeita de infecção por *pseudomonas*, acrescentar a carbecinilina em dose de 400 a 500 mg por kg de peso corporal nas 24 horas, administrada a intervalos curtos na veia (2 em 2 horas), a fim de obter uma concentração sanguínea adequada. Conseguida a identi-

ficação do agente bacteriano causal, o tratamento é modificado conforme sua sensibilidade antibiótica.

A administração de leucócitos, em número adequado, para corrigir parcialmente a granulocitopenia e permitir o controle do estado séptico tem-se revelado de grande utilidade. Seu uso, entretanto, só é acessível a algumas instituições que dispõem de aparelhagens especiais, como o separador de fluxo contínuo da IBM ou técnicas de filtração especiais. No Serviço do Prof. Jean Bernard têm sido utilizados leucócitos procedentes de pacientes portadores de leucemia mielóide crônica, com resultados bons. O principal problema da transfusão leucocitária é também de histocompatibilidade, como no caso já referido das plaquetas. Os pacientes tornam-se precocemente isoimunizados e destroem os leucócitos tão logo são infundidos. Por esta razão, sempre se deve preferir concentrados de hemácias quando se visa exclusivamente a correção da anemia. Com isto, administram-se menos leucócitos e plaquetas, retardando a isoimunização e permitindo que concentrados destes elementos sejam administrados com eficiência em momentos que podem salvar a vida do paciente.

A utilização de ambientes estéreis, denominadas "ilhas de vida", foi tentada em algumas instituições como o M.D. Anderson Hospital de Houston. Seus resultados não foram convincente até o momento presente. Talvez sejam úteis com o uso profilático de antibióticos simultaneamente, pois o próprio paciente já é portador de germes patogênicos, como a ocorrência freqüente de *Pseudomonas* nas axilas e virilhas de indivíduos normais.

Infecções por protozoários — a mais comum das infecções causadas por protozoários em pacientes leucêmicos deve-se ao *Pneumocystis carinii*. Sua ocorrência traduz a existência de imunossupressão grave, como a que se observa nos tratamentos de manutenção a longo prazo, sendo por vezes responsável pela morte

destes pacientes, cujas condições hematológicas e gerais aparentavam uma quase normalidade. Em algumas séries, nas quais o tratamento citostático foi muito atuante, chegou a ser observado um número elevado de óbitos ocasionados pelo *P. carinii*: numa série de Simone atingiu a 30% dos óbitos ocasionados por infecções em pacientes em remissão. O aspecto radiológico é de um processo difuso intersticial, mas o diagnóstico somente é firmado com a demonstração de microrganismo. O mesmo pode ser demonstrado no escarro corado pela técnica argêntica de Gomori. Mas, como se trata essencialmente de um processo intersticial, o escarro é escasso e, quando presente, raramente contém *P. carinii*. A única alternativa é a realização de biópsia pulmonar por toracotomia, pois a biópsia com agulha nestes pacientes tem determinado um número inaceitável de acidentes. Estabelecido o diagnóstico, o caso deve ser tratado com isotianato de pentamidina, sendo a dose recomendada de 4 mg por kg de peso corporal por dia. A droga não é disponível em nosso país, tendo de ser solicitada do exterior.

Outra infecção parasitária que pode ocorrer em paciente leucêmico é a toxoplasmose. Esta associação é rara e pode ser diagnosticada pela reação de Sabin-Feldman ou por métodos de imunofluorescência. O tratamento de escolha é a associação daraprin-sulfadiazina.

Infecções micóticas — a presença de infecção determinada por *Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus* é extremamente comum nos pacientes leucêmicos submetidos à quimioterapia. Em algumas séries, foi possível demonstrar que até 33% de pacientes faleceram em consequência disto (Hughes, 1971).

A *Candida albicans* é um habitante normal do orofaringe, intestino e vagina. Nas condições de deficiência imunológica desencadeadas pelo tratamento, há uma disseminação pelas mucosas e o cogumelo penetra no organismo, causando pneumonias, meningites, infecções

renais, septicemias, etc. Sua identificação é muito difícil no sangue ou nos tecidos. Os testes cutâneos, normalmente positivos em indivíduos sadios, não se prestam para o diagnóstico de candidíase sistêmica.

A aspergilose geralmente é causada pelo *Aspergillus fumigatus*, que é um fungo saprófita ubíquo na natureza. Determina nos pacientes leucêmicos com imunossupressão uma broncopneumonia, cujo aspecto radiológico pode revelar, além da infiltração, nódulos e cavitações. O diagnóstico é sempre suspeito em paciente leucêmico com pneumonia não resolvida ou com febre elevada não responsiva à terapêutica com antibióticos. O diagnóstico é comprovado pelo isolamento do fungo em culturas de escarro, punções de medula óssea ou de lesões.

Tanto a candidíase como a aspergilose sistêmica são fatais para o paciente leucêmico se não forem reconhecidas e tratadas vigorosamente. O anfotericin-B é a droga disponível. Sua administração deve ser iniciada com a dose de 0.1 mg por kg de peso corporal nas 24 horas, por via intravenosa. Gradualmente, a dosagem deve ser aumentada para 1.0 mg por kg de peso nas 24 horas. A infusão deve ser lenta, de 6 a 8 horas. O tratamento é prolongado estendendo-se por cerca de 2 meses. A droga é tóxica, e pode determinar febre, calafrios, náuseas, cefaléia e insuficiência renal.

Infecções por vírus — as infecções causadas pelos vírus da varicela-zoster, da doença de inclusão citomegálica, da vacina e da rubéola podem evoluir no paciente leucêmico de modo inteiramente devastador. Assim, infecções de caráter limitado, como o herpes zoster, podem assumir formas disseminadas de evolução muito grave. A doença de inclusão citomegálica, por sua vez, pode determinar febre, eritema cutâneo, pneumonia e hepatoesplenomegalia. Várias técnicas sorológicas têm sido desenvolvidas, permitindo o diagnóstico da condição.

O tratamento das condições provocadas por vírus do tipo ADN, como a varicela-zoster ou o da inclusão citomegá-

lica, pode ser efetuado com uma antitimidina, o citosina-arabinosídeo (Ara-C). É provável que este agente detenha a infecção, quando administrado em dose de 10 a 30 mg por m² da superfície corporal nas 24 horas, por um período de 2 a 3 dias. A floruxidina e a idoxuridina também têm sido utilizadas no tratamento da doença de inclusão citomegálica; não são, entretanto, agentes disponíveis em nosso meio.

QUIMIOTERAPIA DAS LEUCEMIAS AGUDAS — uma criança portadora de leucemia linfoblástica, tem, no momento do diagnóstico, cerca de 10¹² células leucêmicas. A remissão é obtida quando estas células caem por volta de 10⁸ (Skipper), o que significa que no exame da medula óssea existem menos de 5% de células leucêmicas. A principal razão da persistência deste número de células residuais deve-se ao fato de que a massa celular leucêmica não constitui uma população homogênea: apenas 15 a 35% das células blásticas medulares encontram-se em proliferação ativa. As restantes encontram-se em fase intermitótica, quiescente. O conhecimento deste fato fundamental é a base dos modernos métodos de quimioterapia, baseados numa fase de indução, manutenção e re-indução (Lampkin e cols., 1972).

Outro aspecto fundamental foi a descoberta de locais onde as células leucêmicas ficavam a salvo de uma concentração efetiva citostática. A recaída dos pacientes devia-se em grande parte à invasão de células procedendo destes "santuários", mais do que ao recrudescimento da proliferação medular. Destes locais, os mais importantes são o sistema nervoso central e os testículos.

Com estes conhecimentos, os protocolos para o tratamento das leucemias agudas infantis foram programados para três fases principais: 1º) a indução da remissão; 2º) a manutenção; 3º) a profilaxia do sistema nervoso central e, em alguns protocolos, também dos testículos. Outros protocolos incluem também a re-indução sistemática.

Diferentes tipos de protocolos foram adotados em vários centros, visando a cura dos pacientes com leucemia aguda. Para que os vários critérios de avaliação de eficácias fossem comparáveis, um certo número de parâmetros foram estabelecidos. Destes, o mais importante refere-se ao conceito de "remissão completa". Este foi definido em 1964 por um "National Criteria Comittee", nos Estados Unidos, nos seguintes termos: é considerado em remissão completa o paciente que não apresenta qualquer sintoma ou sinal da doença, não sendo detectada hepato ou esplenomegalia; o número de leucócitos no sangue deve ser superior a 1.500 por mm³, assim como as plaquetas devem ser em número superior a 100.000 por mm³. O exame do esfregaço não pode revelar presença de células blásticas e a medula óssea, ao par de uma hemopoiese ativa das três séries normais, não deve exibir mais de 5% de células blásticas. Estas células não devem conter "blocos" de material PAS positivos, no caso de leucose linfoblástica ou bastonetes de Auer, no caso de leucose mieloblástica.

Técnica do tratamento das leucoses linfoblásticas — em numerosos centros tem-se obtido um índice de remissão de mais ou menos 90% com a administração de 40 mg por m² de superfície corporal de prednisona, associada à injeção semanal de 1.0 a 1.5 mg/m² de sulfato de vincristina, injetado uma vez por semana na veia. A remissão é, em geral, obtida em 4 a 6 semanas. Se após este prazo o paciente não evidencia remissão completa, a daunomicina é administrada na dose de 25 mg/m² na veia, diariamente, sendo mantida a prednisona. A administração desta droga determina um número elevado de aplasias completas, com o risco de estado séptico-purpúrico associado. A dose total nunca deve ultrapassar de 600 mg/m² (J. Bernard). Seu potencial cardiotoxico é elevado, mas esta complicação é vista principalmente nos adultos. A não resposta a estes agentes implica na

utilização de outras drogas, sendo uma associação útil, nestes casos, a de citosina-arabinosídeo (3 a 5 mg/kg/dia), com L-asparaginase e daunoblastina.

Vários outros esquemas foram empregados para induzir a remissão, sendo os mais antigos o VAMP (vincristina, metotrexate "ameptopterin"; 6 mercapto-purina e prednisona), o POMP (prednisona, vincristina = "oncovin"; metotrexate e 6-mercaptopurina = "purinethol") e numerosos outros esquemas. Nenhum parece superior à associação previamente descrita para indução de remissão na leucemia linfoblástica.

Tão logo a remissão é obtida, o paciente passa ao tratamento de manutenção. O esquema mais usual emprega a 6-mercaptopurina, diariamente, na dose de 50 a 70 mg/m² e o metotrexate, semanalmente, na dose de 20 a 30 mg/m², por via oral ou intramuscular. Se o paciente recai na vigência deste regime um esquema de reindução é efetuado e o paciente colocado com outro agente. Geralmente a escolha recai na ciclofosfamida, na dose de 70 a 90 mg/m² diariamente, por via oral.

Ultimamente alguns esquemas com uma indução mais vigorosa têm sido propostos, como o de George e cols. (1971) e o Aur e colaboradores (1971). Este último, denominado "terapia total", consiste numa indução com prednisona e vincristina seguida por uma semana de consolidação com 6-mercaptopurina, metotrexate e ciclofosfamida. Após a "profilaxia" do sistema nervoso central (ver abaixo) o paciente é colocado em manutenção com 6-mercaptopurina, metotrexate e ciclofosfamida e recebe "cursos" de reindução com vincristina e prednisona com duração de 2 semanas, realizadas com o intervalo de 10 semanas. No relatório publicado em 1972 por Simone e colaboradores, 51% dos pacientes continuavam vivos após um período de 3 anos e meio.

Não se sabe com certeza o tempo em que deve ser mantido o tratamento de manutenção nos casos de remissão completa permanente, sem recaídas.

Acredita-se que o tempo ótimo situa-se em torno de 3 anos. No caso de recaída, se a remissão completa é novamente obtida, o tratamento de manutenção deve ser efetuado durante 5 anos de remissão ininterrupta.

Comprometimento do sistema nervoso central — quando se obteve pela primeira vez remissões acima de dois anos, surgiu um número elevado de recaídas, com infiltração do sistema nervoso central, em crianças leucêmicas hematologicamente normais, tanto no sangue periférico, quanto na medula óssea. Verificou-se então que as drogas utilizadas — sulfato de vincristina, 6-mercaptopurina, metotrexate — não ultrapassavam a barreira hemoliquórica, permitindo assim a proliferação das células que se refugiavam na meninge, (Plancha XV B-2) que atuava como "um verdadeiro esconderijo" ("santuário", termo emprestado da guerra então vigente no Vietnã). Das meninges, estas células recontaminavam o organismo, determinando a recaída do processo leucêmico. O mesmo foi observado, em número menor de casos, em relação aos testículos. A verificação destas meningopatias leucêmicas motivou o chamado tratamento profilático do sistema nervoso central. Este pode ser efetuado com a irradiação crânio-espinhal de 2.400 rads, ou com a irradiação do crânio nesta dosagem e a introdução intratecal de 8 a 12 mg de metotrexate por m², duas vezes por semana, num total de 5 injeções (Broder e Carter, 1972). O método permitiu um número muito maior de remissões livres da complicação neurológica, mas não é isento de complicações neurológicas transitórias ou mesmo, em raros casos, definitivas. O tratamento da meningopatia leucêmica, quando instalada, é feito da mesma maneira. Entretanto, os resultados são quase sempre passageiros, a maioria dos casos recaindo em prazo variável. Estes pacientes podem ser beneficiados com a administração intratecal de arabinosídeo-C.

A leucemia mieloblástica é tratada

de modo semelhante à leucemia linfoblástica, mas a associação prednisona/vincristina determina um número de remissões muito baixo, sendo preferível a utilização de outros esquemas como, por exemplo, o denominado COAP (Ciclofosfamida, vincristina = "Oncovin"; Arabinosídeo-C; 6-mercaptopurina — Bodey, 1974). A remissão somente é obtida após a fase de aplasia medular total, o que determina um número elevado de mortes nesta fase. As remissões são breves e os pacientes recaem, em geral, após alguns meses. As re-induções são sempre mais difíceis de serem obtidas. De um modo geral, pode-se dizer que o progresso obtido no tratamento das leucoses mieloblásticas foi quase nulo quando comparado ao das leucemias linfoblásticas.

Imunoterapia — a verificação que as células leucêmicas são antígenicamente diferentes, associada à demonstração da capacidade dos indivíduos leucêmicos responderem a antígenos celulares, levou à tentativa de utilizar este método imunológico com finalidades terapêuticas. Com este propósito, células leucêmicas foram preparadas em cultura de tecido e injetadas em pacientes em remissão. Os resultados obtidos até o momento não foram benéficos (Pegrum, 1973). Tentativa de estimulação do sistema imunológico por meios inespecíficos foi efetuada por Mathé. Pacientes, em remissão, cuja população leucêmica original havia sido reduzida apenas a um pequeno número de blastos residuais pela quimioterapia, foram escarificados intradermicamente com BCG. O estudo alega a obtenção de remissões muito prolongadas com o método. Um estudo semelhante, mas não inteiramente idêntico, foi efetuado por um extenso grupo cooperativo na Inglaterra, no chamado projeto "Concorde": os resultados foram inteiramente negativos (Medical Research Council, 1971). O máximo que se pode afirmar dos métodos imunológicos para o tratamento das leucemias agudas, no momento, é que se trata de um

método investigacional, cujo valor ainda não foi cientificamente demonstrado.

CONCLUSÕES — a esperança de vida dos pacientes portadores de leucemia aguda vem ampliando de modo significativo nos últimos anos. Um número apreciável, variando de 20 a 35% segundo diferentes estatísticas, já atingem 5 anos de sobrevivência livre de qualquer sinal da doença. Um pequeno, mas significativo grupo já atingiu 10 anos de sobrevivência e pode ser considerado como definitivamente curado. Estas cifras, quando comparadas com os 100% de letalidade das estatísticas anteriores a 1947, e o 1% de curas nos pacientes tratados unicamente com a 6-mercaptopurina, indicam um real progresso no controle da afecção. Entretanto, algumas questões fundamentais permanecem sem resposta. Como Jean Bernard (1970), poderíamos fazer as seguintes questões: 1º) é imprescindível destruir todas as células leucêmicas de um paciente? ou é possível que a cura coexista com esta população residual de células? 2º) Qual é o momento adequado para interromper o tratamento quimioterápico nos pacientes aparentemente "curados"? Qual a posição exata dos métodos de imunoterapia? E, no caso de serem efetivamente úteis, em que momento devem ser administrados? 4º) Como associar de um modo adequado o tratamento citostático, imunossupressor, com os métodos de estimulação de imunidade? Como se vê, são perguntas ainda sem uma resposta satisfatória. Como porém a boa pesquisa depende basicamente de interrogações adequadas, resta aos clínicos esperar que brevemente os numerosos grupos de investigação, atuantes em todo o mundo, tragam respostas a estas questões e a cura da totalidade dos pacientes atingidos por esta enfermidade terrível.

Referências bibliográficas

- Aur, R.J.A., Simone, J. et al.: Central Nervous System Therapy and Combination Chemotherapy of Childhood Leukemia, *Blood*, 37: 272, 1971.

- Baserga, A.: *Le leucemie*, Edizioni Pem, Roma, 1972 (975 pgs.).
- Bernard, J.: *Traitement des leucémies aiguës de l'enfant*, *La Revue du Praticien*, 27: 3915, 1969.
- Bernard, J., Boiron, M., Jacquillat, C., Najeau, Y., Seligmann, M., Tanzer, J. e Weil, M.: *Traitements actuels des leucémies aiguës*, *La Presse Med.*, 74: 1241, 1966.
- Bodey, G.P., Freireich, E.J., Haut, A.B., Salki, J.H. et al.: *Chemotherapy of Acute Leukemia*. *Arch. Intern. Med.* 133: 260, 1974.
- Broder, L.E. e Carter, S.K.: *Meningeal Leukemia*. Plenum Press Ed., New York, 1972.
- Foadi, M.D. e Pegrum, G.D.: *The Acute Leukemias*, in K.D. Bagshave: *Medical Oncology*, Blackwell Pub., Oxford, 1975, p. 375-398.
- George, P., Hernandez, K., Hustu, O., Borella, L., Holton, C. e Pinkel, D.: *A study of "Total Therapy" of Acute Lymphocytic leukaemia in children*. *J. Pediat.* 72: 399, 1968.
- Gunz, F. e Baikie, A.: *Leukemia*, Third Edition, Grune Stratton Ed., New York, 1974.
- Hardisty, R.M.: *The Treatment of Acute Leukemia*, *The Practitioner*, 204: 127, 1970.
- Hughes, W.T.: *Fatal Infections in Childhood Leukemia*, *Am. J. Dis. Child.* 122: 283, 1971.
- J.A.M.A.: *Nomenclature for Mononucleosis Syndromes*, *J.A.M.A.*, 234: 45, 1975.
- Lampkin, B.C., McWilliams, N.B. e Mauer, A.M.: *Cell Kinetics and Chemotherapy in Acute Leukemia*, *Seminars Hematol.* 9: 211, 1972.
- Mathé, G., Amiel, J.L., Schwarzenberg et al.: *Immunothérapie active des leucémies aiguës et des lymphosarcomes leucémiques*. *La Nouv. Pres. Médicale*, 18: 1337, 1975.
- Medical Research Council: *Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. Comparison of Immunotherapy (BCG), Intermittent Methotrexate, and no Therapy after a Five-month Intensive Cytotoxic Regimen (Concord Trial)*. *Brit. Med. J.* 3: 189, 1971.
- Pegrum, G.D.: *Leukaemic antigens*, *Br. J. Hemat.* 24: 1, 1973.
- Simone, J.: *Acute Lymphocytic Leukemia in Childhood*, *Seminars in Hematology*. 11: 25, 1974.
- Simone, J., Aur, R., Hustu, O. e Pinkel, D.: *"Total Therapy" Studies of Acute Lymphocytic Leukemia in Children*. *Cancer*, 30: 1488, 1972.
- Simone, J., Holland, E. e Johnson: *Fatalities During Remission of Childhood Leukemia*, *Blood*: 39: 759, 1972.
- Skipper, H.E.: *Leukocyte Kinetics in Leukemia and Lymphoma*. *Proceedings of the Annual Clinical Conference on Cancer*, The University of Texas M.D. Anderson Hospi-

tal and Tumour Institute at Houston: *Leukemia-Lymphoma, Year Book Med. Pub.*, Chicago, 1970, pg. 27.

- Sullivan, M.: *Intracranial Complication of Leukemia in Children*, *Pediatrics*, 20: 757, 1957.

Leucemias agudas no adulto

As leucemias agudas nos adultos diferem tanto na incidência de suas diferentes modalidades, quanto na sua exteriorização clínica e na sua resposta ao tratamento. Por todos estes motivos, é objeto de estudo em separado neste capítulo.

Todas as formas de leucemias de células imaturas podem atingir tanto a criança quanto o adulto. Entretanto, como se pode ver na figura 15.2, há uma extraordinária prevalência de leucemias linfoblásticas na infância e de mieloblásticas no adulto. Também as variedades menos frequentes das leucemias mielóides agudas como as promielocíticas, as mielomonocíticas, as eritroleucemias e as eritremias agudas, prevalecem na idade adulta.

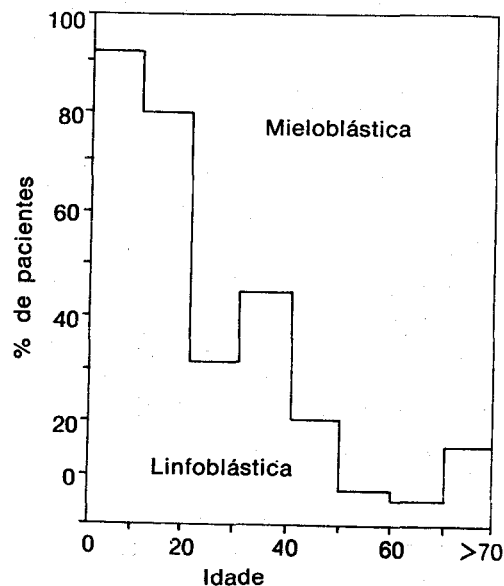


Figura 15.2 — Frequência relativa das leucemias agudas linfoblástica e mieloblástica, conforme variação etária. Média combinada de 2 séries, totalizando 500 pacientes (Seg. Wintrobe, *Clinical Hematology* (7th Ed.) Lea & Febiger, Philadelphia, 1974).

Caracterização citomorfológica — as **leucemias mieloblásticas** (ver Plancha H) caracterizam-se pela presença de mieloblastos, cujo predomínio na medula e no sangue periférico depende da fase da doença, e pode variar de um caso para outro. Porém, nos casos típicos, o exame da medula já revela uma invasão maciça por estes elementos. Pode ou não persistir uma certa quantidade de tecido hematopoiético normal. A presença deste tecido residual tem grande importância sob o ponto de vista prognóstico e terapêutico. Os mieloblastos leucêmicos assemelham-se aos mieloblastos normais, porém apresentam um certo número de distorções, que podem variar de um caso para outro. Em geral, são células de 20 a 25 micra de diâmetro podendo, ocasionalmente, ser bem maiores. Há sempre um certo grau de anisocitose na célula leucêmica, não visto no mieloblasto normal. O núcleo é prevalente, com uma relação núcleo-citoplasmática favorecendo amplamente o primeiro. A rede cromatínica nuclear é delicadamente trabalhada, hipocrômica, apresentando um número elevado de nucléolos, geralmente de 2 a 4. Estes têm contornos nítidos e, por vezes, são muito proeminentes. Sua coloração de fundo é pálida, por vezes ligeiramente azul ou francamente cromófila. O contorno do núcleo é nítido e geralmente apresenta um dos lados indentados, com a concavidade voltada para o citoplasma, que é em geral mais abundante deste lado. Este é de tom azul claro, quando corado pelos métodos panóticos e exibe, algumas vezes, raros e finos grânulos azurófilos, mas nunca em número e tamanho vistos nos promielócitos. Junto à concavidade do núcleo há uma zona mais clara, denominada centrosoma. Em microscopia eletrônica, aí é possível visualizar o aparelho de Golgi. No citoplasma dos mieloblastos leucêmicos às vezes são encontrados *bastonetes de Auer*, que são finas agulhas, com 1 a 3 micra de comprimento, de coloração azurófila. O achado destes bastonetes

sela a origem mielóide da leucemia, embora isto somente seja visto em 5 a 10% dos casos. O estudo citoquímico dos mieloblastos leucêmicos demonstra negatividade da coloração com o reativo de Schiff (PAS) e uma positividade com a reação das peroxidases ou a coloração pelo "Sudan-Black". (Plancha G) em geral fraca.

Já as **leucemias promielocíticas** (Plancha I-1) caracterizam-se pela invasão, em geral maciça, da medula óssea por promielócitos distórficos. Este grau de distorção é muito variável, e na maior parte das vezes é observado nos nucléolos, que são volumosos e prevalentes, ao contrário do que se observa no promielócito normal. De resto, a célula apresenta os caracteres comuns aos promielócitos: dimensões de 25 a 30 micra, núcleo prevalente, com rede cromatínica delicada exibindo vários nucléolos, geralmente em número de 3 a 5, de fundo cromófilo, em sua maioria. Citoplasma mais abundante do que o dos mieloblastos, apresentando numerosos grânulos azurófilos, de dimensões muito maiores que os dos encontrados nos mieloblastos. Muito raramente podem ser vistas nestas células leucêmicas um princípio de maturação no sentido neutrófilo. Estas células já apresentam uma reação das peroxidases francamente positiva, assim como a do Sudan-Black. A reação do PAS é negativa. A presença de bastonetes de Auer é muito rara nos promielócitos.

Os promielócitos monocitóides, característicos da forma leucêmica denominada **mielomonocítica** (Plancha I-2), são identificados pela presença de promielócitos com morfologia semelhante à forma clássica, porém com um conteúdo muito menor de grânulos azurófilos no citoplasma, sendo estes grânulos também de dimensões muito reduzidas. A célula apresenta, assim, um citoplasma relativamente abundante, com coloração basófila de tom azul claro, exibindo finos grânulos azurófilos. O núcleo tem o aspecto cromatínico idêntico ao dos

promielócitos. Estes quase sempre estão presentes, embora em pequeno número nestas leucemias. Por vezes, são vistas formas transicionais entre promielócitos e células monocitóides, o que muito auxilia no diagnóstico citológico. Geralmente a reação das peroxidases é positiva nas leucemias mielomonocíticas, o que facilita sua diferenciação com as leucemias monocíticas, nas quais esta reação é negativa ou fracamente positiva. Mas, em muitos casos, esta distinção é difícil. As leucemias monocíticas (Planca I.3) caracterizam-se pela presença na medula óssea ou no sangue periférico de células com aspecto mais ou menos semelhante aos dos monócitos habitualmente vistos no sangue periférico: células grandes, com 25 a 30 micra de diâmetro, com citoplasma relativamente abundante, de tom basófilo suave, com contornos geralmente irregulares, exibindo uma fina "poeira" de granulação azurófila. Núcleo volumoso, mas não prevalente, com contornos regulares, de forma oval ou ligeiramente reniforme, com cromatina de estrutura delicada, mas não tão finamente desenhada como a dos mieloblastos. Por vezes, mas não de modo usual, estas células exibem pequenos nucléolos, que não se destacam com nitidez em geral. Estas células dão reação com PAS fracamente positiva, exibindo raros grânulos corados pelo reativo de Schiff. Geralmente a reação das peroxidases é negativa. Como se vê, a distinção entre estas duas formas é difícil, tanto pelos métodos panóticos como pelos métodos citoquímicos usuais. Entretanto, a reação das esterases pode auxiliar neste caso. E, sobretudo, a técnica do naftol AS acetato pode ser extremamente útil, pois é fortemente positiva na leucemia monocítica e bem menos na forma mielomonocítica (Dacie e Lewis). As outras técnicas, como a do Sudan-Black e a da fosfatase ácida, não se prestam para este diagnóstico diferencial (ver tabela 1.2, Capítulo I).

As eritremias agudas, ou mieloses eritrêmicas, caracterizam-se pela proli-

feração de eritroblastos dismórficos, contendo um a quatro núcleos, assumindo por vezes um caráter francamente monstruoso. O núcleo apresenta uma rede cromatínica delicada, algumas vezes megaloblastóide, contendo nucléolos proeminentes. O citoplasma é, em geral, hemoglobinizado e dá reação de PAS positiva, demonstrando blocos grosseiros corados positivamente. Nas denominadas eritroleucemias há um predomínio na medula óssea de mieloblastos dismórficos, que são acompanhados de um número expressivo de eritroblastos igualmente dismórficos, que podem mesmo, em alguns casos, apresentar a configuração altamente patológica dos eritroblastos da eritremia aguda.

Tanto quanto nas crianças, são vistos nos adultos casos de leucemias nos quais é impossível estabelecer com segurança à qual linhagem celular pertencem as células leucêmicas. Estes casos são denominados leucemias por células indiferenciadas. Em relação à morfologia das leucemias linfoblásticas, do adulto, as células encontradas em nada diferem do aspecto das formas infantis, descritas no início deste capítulo.

Incidência — conforme pode-se ver no gráfico da Figura 15.3, a leucemia apresenta uma alta incidência nas crianças abaixo de 10 anos, como já foi dito, e volta a apresentar uma alta incidência após os 50 anos, com uma prevalência máxima em torno de 70 anos. Como se vê, a leucemia é uma doença que predomina nos períodos extremos da vida. Esta maior incidência entre os indivíduos mais velhos deve-se em grande parte às formas ditas crônicas, especialmente à forma linfocítica crônica. Mas, como foi provado por Doll, também há uma incidência de leucoses agudas entre velhos e, mais importante ainda, esta incidência ao que tudo indica vem aumentando nos últimos anos. Esta prevalência entre indivíduos mais velhos, no entanto, apresenta diferenças geográficas e não foi constatada no Japão, por exemplo (Segi).

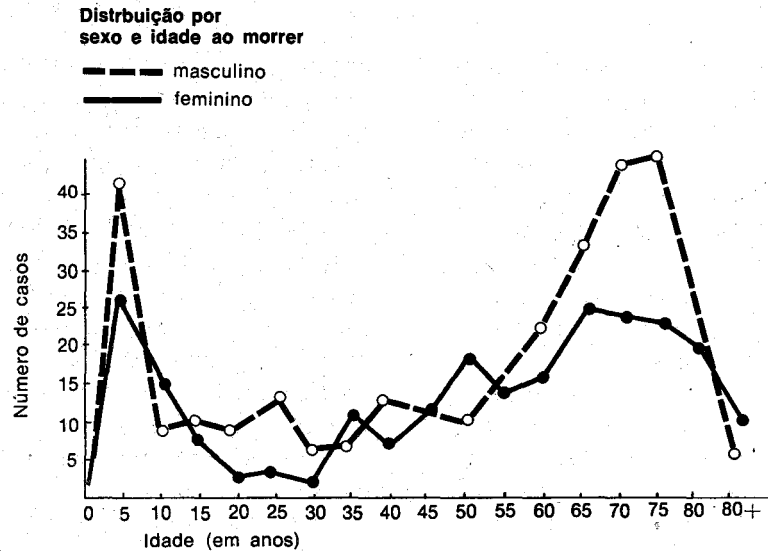


Figura 15.3 — Distribuição por idade e sexo de 553 casos de leucemia. Notar o grande número de casos (57,1%) que ocorre após a idade de 50 anos. (Segundo Gunz e Hough, Blood, 11: 882, 1956).

Fisiopatologia — a fisiopatologia das leucemias mielóides agudas é semelhante à das leucemias linfoblásticas. Porém, existem algumas diferenças importantes e mesmo a aplicação do modelo experimental da leucemia murina à leucemia mieloblástica não é válida, como já foi discutido no capítulo anterior. Possivelmente, a leucemia linfoblástica comporta-se como um processo invasivo clonal, originada de uma célula malignizada, como sucede com a leucemia experimental. Mas é provável que na leucemia mieloblástica o estímulo leucemogênico tenha induzido a transformação blástica de todo o tecido mielóide (Galton). Mas, de qualquer maneira, da mesma forma que no caso da leucemia linfoblástica, a exteriorização clínica da leucemia mieloblástica depende basicamente da insuficiência medular, que determina no sangue periférico uma pancitopenia mais ou menos grave, na dependência da fase e da gravidade do caso. Esta pancitopenia vai exteriorizar-se pelos fenômenos anêmicos, sépticos e hemorrágicos descritos. Mas no adulto e sobretudo no velho podem ser encontradas algumas dissemelhanças com os casos infantis. Destas, as mais marcantes são vistas na forma leucêmica denominada pelos autores franceses (J. Bernard) como *pauci-blástica* ou *oligoblástica* que se ca-

racteriza pela pobreza de células leucêmicas na medula óssea, ao contrário do aspecto exuberante que habitualmente é visto nas formas usuais da infância e do adulto jovem. Este número, embora pequeno, o mais das vezes é muito expressivo e permite o diagnóstico com facilidade, dada às dismorfias visualizadas nos mieloblastos. Também a medula óssea nestes casos apresenta-se muito hipocelular e, por vezes, mesmo aplástica. Em alguns casos, estas formas de leucose podem mesmo oferecer dificuldades diagnósticas intransponíveis com a aplasia medulares. Mas mesmo nos casos claramente leucêmicos, a exteriorização clínica é muito mais próxima ao quadro habitualmente visto nas aplasias do que mesmo nas leucemias. Mas, a par destas formas “aplasticas”, existem no adulto também formas evolutivas e agressivas, qualquer que seja o aspecto morfológico das células leucêmicas. Esta exteriorização mais grave é particularmente comum nas formas promielocíticas, nas quais o quadro anêmico instala-se com rapidez, quase sempre acompanhado por manifestações hemorrágico-purpúricas graves. Estas devem-se não só à trombocitopenia como também à presença de uma coagulação intravascular disseminada, provocada por estes promielócitos anormais, associada

com freqüência a uma grave fibrinólise reacional (Bernard e Rand e cols.).

Manifestações clínicas — a instalação da leucemia no adulto jovem é bastante semelhante à observada na criança, da qual difere apenas pelo aparecimento muito mais tardio, geralmente, das adenomegalias e da esplenomegalia. De um modo geral, o diagnóstico é efetuado no curso da investigação de uma anemia que se instalou sem causa aparente. Entretanto, os quadros de instalação atípica são tão freqüentes, que é possível afirmar que a atípia talvez seja a maior característica no início desta afecção: estados febris, manifestações purpúricas, manifestações orais, que muitas vezes levam estes pacientes a procurar o dentista antes do médico, etc. Mas todos estes quadros têm como denominador comum a presença de um empalidecimento mais ou menos importante. Já nas formas pauciblasticas dos velhos, geralmente a queixa prende-se quase que exclusivamente à anemia, em geral muito sintomática nestes pacientes, portadores de deficiências circulatórias próprias do período etário. A forma promielocítica exterioriza-se, em geral, por graves manifestações hemorrágico-purpúricas, das mais graves vistas em clínica: pacientes com numerosos hematomas e equimoses, com sangramento gengival ou com epistaxes, por vezes profusas e rebeldes. Em alguns casos, a instalação do processo leucêmico faz-se através de um estado séptico grave, de começo abrupto. Isto não é todavia freqüente, sendo estas complicações mais usuais durante o curso da enfermidade.

O exame clínico revela uma palidez mais ou menos intensa, com presença de petéquias quase sempre encontradas pelo menos nos membros inferiores e, conforme o grau da granulocitopenia, o achado de lesões orais, do tipo necrótico-purpúrico. Estas, como já foi salientado no capítulo V, guardam estreita relação com a presença de dentes e seu estado de conservação. O fundo de olho pode demonstrar a presença de hemor-

ragias do tipo pré-retiniano, algumas com o centro claro característico da afecção, assumindo a forma de chama de vela. A presença de organomegalias é variável: por vezes já é verificada ao primeiro exame a presença de uma esplenomegalia, em geral de pequenas dimensões e de um aumento moderado do fígado. As adenomegalias não são encontradas com freqüência nos pacientes portadores de leucoses mielóides agudas, sobretudo no início da enfermidade. Muitas vezes a compressão digital do esqueleto determina dores ósseas, sobretudo no esterno e no gradil costal. A tibialgia, comum nas crianças, é rara nos adultos. O exame neurológico é, em geral, negativo no início da enfermidade.

Talvez o único aspecto clínico típico das leucemias seja o da hiperplasia gengival. (Plancha XVI-B.1) Este achado é encontrado com mais freqüência nas leucemias do tipo monocítico e mielomonocítico, mas pode ser visto em outras formas mielóides agudas. A hiperplasia pode, em certos casos, ser tão acentuada, que torna difícil a mastigação, por interposição com as extremidades dos dentes. A hiperplasia gengival pode ser vista também em indivíduos medicados com anticonvulsivantes e durante a gestação.

Do exposto, tanto no que concerne às queixas do paciente, quanto ao seu exame físico, verifica-se que a leucemia aguda mielóide compõe vários quadros clínicos, muitos dos quais inteiramente atípicos. E, não raramente, é uma doença de instalação insidiosa, muitas vezes detectada por um exame de sangue periférico solicitado para o esclarecimento de uma condição supostamente benigna. Ou, pelo menos, não havia qualquer motivo para desconfiar da existência de um quadro tão particularmente grave.

Diagnóstico — o diagnóstico é efetuado basicamente pelo achado na medula óssea de uma população de mieloblastos, promielócitos ou mielomonócitos, descritos previamente. O achado de células blásticas no sangue periférico pode oca-

sionalmente também ser diagnóstico, na dependência do número e tipo de células encontradas, mas em geral nunca se deve prescindir do exame da medula óssea. Por vezes, o sangue periférico é de aspecto monótono mas há um certo grau de pleomorfismo medular, explicável pelo fato de nem todas as células ganharem a periferia. Isto é particularmente observado nas formas monocíticas: por vezes um sangue periférico pronunciadamente monocítico corresponde a uma medula óssea de morfologia promielocítica. O diagnóstico somente é difícil nos casos já referidos das chamadas leucemias oligoblásticas, observadas com mais frequência entre indivíduos mais idosos. Nestes casos, às vezes é difícil decidir se o caso é realmente uma leucemia ou apenas uma aplasia medular. A morfologia das células blásticas encontradas tem uma grande importância nestes casos: a presença de mieloblastos francamente dismórficos, com nucléolos proeminentes ou mesmo gigantes demonstra o verdadeiro caráter leucêmico da condição. Se, no entanto, apesar de tudo, persistirem dúvidas, o caso deve ficar em observação, mantido somente com cuidados gerais, até que sua verdadeira natureza fique comprovada. Situação semelhante pode ser observada em certos casos de agranulocitose medicamentosa. Nestas, há em geral um certo grau de aplasia global da medula, não restrita apenas à granulocitopoiese, como se poderia pensar. Ora, como desta somente restam, às vezes, os precursores mitóticos, mieloblastos ou promielócitos, o quadro medular pode tornar-se bastante semelhante ao de uma leucemia oligoblástica. Admitindo-se esta opção diagnóstica e administrando-se citostáticos, o paciente quase certamente evoluirá para o óbito, que será imputado à "leucemia". Este é um risco aparentemente teórico, mas que a experiência indica existir realmente. O autor já teve oportunidade de acompanhar três casos de mielopatia tóxico-medicamentosa com quadro semelhante. Um destes casos apresentava a medula inteiramente pro-

mielocítica, e o paciente exibia adeno e esplenomegalia. Tudo fazia crer que se tratasse de um quadro leucêmico, mas a paciente foi tratada apenas com doses elevadas de antibióticos, devido à sepsis: em poucos dias houve correção do quadro periférico e medular. Tratava-se de uma grave agranulocitose com estado séptico e adeno-esplenomegalias reativas, determinada pela administração de tiosemicarbazona, para tratamento de hanseníase. A paciente e seus familiares ignoravam tanto o diagnóstico dermatológico quanto a droga que a paciente vinha tomando, fato que foi somente esclarecido pelo dermatologista em data posterior.

Além do diagnóstico de leucose é sempre necessário esclarecer o *tipo celular interessado*. Quando existem bastonetes de Auer o diagnóstico é imediato, assim como no caso de prevalência promielocítica. Também o diagnóstico não é difícil quando os mieloblastos apresentam sua configuração típica e, sobretudo, quando a reação das peroxidases ou do "Sudan-Black" é positiva, como já foi dito. As formas mielomonocíticas também, em geral, não oferecem maiores dúvidas, quando típicas. Entretanto, em um número não desprezível de casos, pode persistir dúvidas importantes quanto à origem celular quando o aspecto monocitóide é muito prevalente: nestes casos a reação das esterases pode oferecer um importante subsídio (Dacie e Lewis; Chaves). A experiência indica que as verdadeiras leucemias monocíticas são de ocorrência excepcional e que a maioria dos casos tidos como tais são, na realidade, casos de leucemia mielomonocítica. Esta forma era conhecida eponimicamente como leucemia monocítica tipo Naegeli e a forma monocítica "verdadeira" como tipo Schilling.

Em certos casos de leucose a punção medular é branca, isto é, não dá saída a qualquer material. Isto pode ser observado tanto nas formas aplásticas, oligoblásticas, quanto em casos de extrema hiper celularidade medular, nas quais o material, sólido e compacto, não flui por

aspiração. Nestes casos é essencial efetuar *biópsia óssea*, com agulha de Jamishidi ou similar, como já foi discutido no capítulo I. Após remover o cilindro de material medular que vem com a agulha, deve-se proceder à feitura de impressões ("imprints") com o mesmo, fazendo-o rolar na lâmina. Com isto, obtém-se o material necessário para o exame citológico, indispensável para a caracterização da leucemia. Nunca se deve proceder à aspiração na própria agulha quando se efetua a biópsia, pois isto trará distorções à citoarquitetura do material medular. Este material é enviado ao patologista, que poderá efetuar o diagnóstico de leucemia, embora não possa precisar o tipo celular envolvido, o que somente é possível no exame citológico.

Além dos exames citológicos, a determinação das *muramidases* pode auxiliar na classificação do tipo morfológico da leucemia: o nível sérico é elevado nas leucemias monocíticas e mielomonocíticas, moderadamente aumentado nas leucemias mieloblásticas e normal nas leucemias linfoblásticas (Ohta e Nagase).

Dos outros exames laboratoriais, o mais importante é a dosagem do *ácido úrico*. A presença de cifras de ácido úrico elevadas é tão constante nas leucemias, que em casos de dúvida entre processos aplásicos ou leucêmicos, o achado de uma hiperuricemia deve fazer pender o diagnóstico mais para um processo proliferativo. Nestes pacientes também pode ser demonstrada a existência de uma uricosúria aumentada.

O estudo da *hemostasia* destes pacientes em geral revela os achados próprios às trombocitopenias: coágulo irretrátil e tempo de sangramento elevado, com prova de fragilidade capilar espontaneamente positiva, sendo desnecessário efetuar os testes de sobrecarga denominados rotineiramente como "prova do laço". Apenas no caso das leucemias promielocíticas é possível demonstrar a presença de uma provável coagulação intravascular disseminada. Nestes casos, a dosagem do fibrinogênio revela cifras muito baixas, e pode haver também um

tempo de trombina alargado, assim como o consumo de alguns fatores. Os produtos de degradação também estão presentes, revelados pelo teste de protamina ou do etanol, ou com o auxílio de métodos imunológicos, como o soro anti-Fi, (Ferreira) que é um processo mais sensível. Igualmente, estes produtos podem ser demonstrados pela imunoletroforese. Segundo Larrieu, que estudou detidamente o problema, o quadro discrático das leucemias promielocíticas deve-se essencialmente a uma coagulação intravascular disseminada, com fibrinólise secundária, reacional.

A incidência de lesões esqueléticas radiológicas é muito menos freqüente nos adultos do que nas crianças (Vertzman e Oliveira). Isto não depende do tipo da leucemia, pois na infância estas lesões são encontradas tanto na forma mieloblástica quanto na linfoblástica (Thomas e cols.).

Diagnóstico diferencial — como já foi discutido no parágrafo anterior, é por vezes muito difícil estabelecer o diagnóstico diferencial das formas oligoblásticas das leucemias mieloblásticas com as aplasias medulares. Outro aspecto igualmente importante refere-se ao problema das "**pré-leucemias**". Por esta expressão compreendem-se os casos de anemias obscuras do tipo diseritropoiético, muitas vezes caracterizadas no sangue periférico por um intenso grau de anisopoiquilocitose (Plancha XI-B, 1 e 3) ou pela presença de dupla população eritrocitária, uma hipocrômica e microcítica e outra normal (ver capítulo XI). Nestas condições às vezes a medula óssea apresenta um número um pouco mais elevado de formas blásticas do que usualmente se observa e, não infreqüentemente, a eritropoiese exibe um desvio megalo-blastóide. Alguns autores denominam esta condição como "anemia refratária com excesso de mieloblastos" (Dreifus). numa tentativa de delinear este quadro obscuro. O que é certo, entretanto, é que numerosos (mas nem todos!) destes casos evoluem para uma forma típica de

leucose mieloblástica, num prazo muito variável mas em geral longo, havendo mesmo um caso observado pelo autor atingido 7 anos. Nestas condições, o hematologista deve omitir ao paciente suas dúvidas, pois caso disponha-se a expor as dificuldades pertinentes ao caso, só conseguirá gerar ansiedade e o doente imediatamente iniciará uma busca frenética e nem sempre adequada de alguém que possa definir sua condição. Também o especialista não deverá nestes casos proceder à administração de qualquer medicamento citostático, cujo efeito poderá ser desastroso na vigência apenas de uma insuficiência medular de qualquer origem, que tenha determinado o quadro diseritropoiético. Infelizmente, nesta situação, não há outra opção senão observar a evolução clínica e hematológica, mantendo um tratamento de suporte, com reposição transfusional, se necessária.

Na literatura antiga, é referida com frequência a ocorrência de quadros de leucose mielóide aguda na vigência de *tuberculose*. Modernamente, porém, verifica-se que estes casos jamais respondem ao tratamento tuberculostático (Wintrobe): na verdade, tratavam-se provavelmente apenas de quadros leucêmicos verdadeiros, ocorridos na vigência de uma tuberculose.

A *mononucleose infecciosa* oferece mais dúvidas quanto ao diagnóstico diferencial com as leucemias linfoblásticas da infância, do que propriamente com as leucemias mielóides agudas dos adultos.

Curso e tratamento — infelizmente, a assertiva de Dameshek, em 1966: “a sobrevida das leucemias mieloblásticas dos adultos não foi apreciavelmente modificada pelo advento da quimioterapia” continua inteiramente válida até hoje, dez anos após. Pois, ao contrário do que se observa nas leucemias linfoblásticas das crianças, em que houve um notável progresso, as leucemias mieloblásticas continuam a desafiar todos os protocolos de poliquimioterapia projetados para o seu controle. Devido a estes maus re-

sultados, a conduta prática diante de um paciente portador de leucose mieloblástica encontra-se dividida, mesmo entre os hematologistas. Alguns, como Holland, advogam uma conduta extremamente ativa e intervencionista, e outros preconizam uma conduta menos agressiva como, por exemplo, Crosby. É extremamente recomendável a leitura dos artigos destes dois pesquisadores publicados no tratado “Controversy in Internal Medicine-II”, editado por Ingelfinger e cols., em 1974. Na prática, deve-se ater a um compromisso: nos indivíduos relativamente jovens, com bom estado geral e sem complicações associadas, deve-se proceder a uma quimioterapia vigorosa, numa tentativa de obter-se uma remissão mais ou menos completa e uma sobrevida confortável para o paciente. Contudo, nos indivíduos idosos, principalmente nos portadores das formas oligoblásticas de leucemia, a conduta deve ser muito mais conservadora: é preferível abster-se de qualquer quimioterapia se o caso não apresenta um caráter muito evolutivo; caso haja, um enriquecimento blástico medular relativamente rápido, é conveniente administrar uma quimioterapia suave. Mas a quimioterapia “pesada” deve ser sistematicamente afastada nestes casos (J. Bernard), pois na maioria das vezes precipita o óbito do paciente.

Após estas considerações preliminares, deve-se, como foi efetuado com as leucemias da infância, discutir antes dos protocolos de quimioterapia, os *cuidados iniciais* a serem ministrados aos pacientes adultos leucêmicos. Em princípio, a conduta quanto às manifestações infecciosas, purpúrico-hemorrágicas e metabólicas, em nada diferem das descritas para as crianças. Entretanto, no adulto, o controle destas condições apresenta em geral dificuldades particulares. Isto se deve em parte à própria idade, com suas intercorrências inevitáveis, e em parte às particularidades próprias da leucemia mieloblástica (Clarkson). No que se refere a esta, tudo indica que para obtenção de uma remissão completa

é essencial na leucemia mieloblástica provocar uma total aplasia medular, condição não essencial nas formas linfoblásticas. Esta aplasia é somente obtida com drogas acentuadamente mielotóxicas, as únicas realmente ativas nestas condições. O advento desta aplasia traz consigo uma grave neutropenia e trombocitopenia, com o desencadeamento do estado séptico-purpúrico. Nesta eventualidade é que a existência de problemas correlacionados com a idade trazem uma terrível desvantagem para o adulto, sobretudo na faixa geriátrica. Neste momento, a presença de dentes mal conservados, processos diverticulares, úlcera gastroduodenal cicatrizada, adenoma prostático com retenção urinária e infecção latente, esta também muito encontrada nas mulheres, sondadas que foram durante manipulações ginecológicas e obstétricas e portadoras de "cistites" aparentemente inocentes, a existência de processos perianais como fissuras ou hemorroidas, miomatose uterina e todo o rosário de condições que podem surgir e habitualmente surgem no decurso da existência, representam para o paciente leucêmico aplasiado um obstáculo o mais das vezes intransponível. Por isto, todas as estatísticas revelam um alto grau de mortalidade, que pode atingir a 50% ou mais, nesta fase de indução. E também explicam o fracasso das denominadas "ilhas de vida", nas quais o paciente é colocado em um ambiente estéril e recebe cuidados assépticos (Freireich e cols.). Pois o maior problema resulta justamente nas infecções latentes que o paciente já carrega no seu micro-cosmos. Por isto também parece que a utilização destas "ilhas", simultaneamente com a administração profilática de antibióticos, deu alguns resultados satisfatórios (Freireich, com. pessoal). Esta seria aliás a única situação em que a administração profilática de antibióticos teria se mostrado válida nestes pacientes. Na experiência do autor, os acidentes infecciosos peri-anais têm sido particularmente frequentes e graves nos pacientes idosos portadores de leu-

coses mieloblásticas, que quase sempre evoluem para a sepsis, choque e óbito. Experiência análoga é relatada por Sehdev e cols.

Os esquemas de antibióticos utilizados nestes casos são inteiramente semelhantes aos administrados aos pacientes portadores de leucoses linfoblásticas (Armstrong e cols.; Smith e cols.). Apenas certos cuidados especiais devem ser tomados com os efeitos especificamente tóxicos de alguns medicamentos, como por exemplo a gentamicina, que devem ser administrados cautelosamente a pacientes portadores de um grau menor de insuficiência renal, como é comum nos prostáticos obstruídos com infecção associada.

Também os cuidados referentes à terapêutica de reposição devem ser corretamente avaliados em função de deficiências próprias dos pacientes. A correção da anemia só deve ser efetuada com concentrados de hemácias, tão pobres em leucócitos e plaquetas quanto possível. Isto visa três objetivos: 1) retardar a isoimunização plaquetária e leucocitária, com o que se deixa o sinal aberto para a transfusão destes derivados, quando indispensável; 2) diminuir a incidência de reações pirogênicas, muitas vezes provocadas pela destruição isoimune dos granulócitos transfundidos; 3) evitar reação de sobrecarga em potenciais cardiopatas, como são todos os indivíduos mais ou menos idosos, portadores da anemia e de uma muito provável insuficiência coronariana e/ou miocárdica associada. Estas reações de sobrecarga são causas frequentes de óbito em pacientes idosos.

Em relação à reposição de plaquetas e de granulócitos, as mesmas normas apontadas para as leucemias linfoblásticas devem ser obedecidas. Mas, na realidade, havendo neste caso uma volemia muito maior do que nas crianças, o problema de reposição eficiente de granulócitos e de plaquetas representa uma operação complexa, raramente coroada de sucesso. Isto é particularmente verdadeiro no que se refere aos granulócitos.

A correção metabólica, sobretudo no que concerne ao metabolismo do ácido úrico, deve ser efetuada através de reposição líquida adequada para obter-se uma ampla diurese, e com a administração de alopurinol, para bloquear a xantina-oxidase e impedir a formação de ácido úrico. Entretanto, deve-se tomar especial cuidado quanto à administração de bicarbonato de sódio nestes pacientes visando alcalinizar a urina, pois a mesma pode trazer sobrecarga circulatória por retenção hídrica. Também, alcalinizando a urina de um indivíduo com infecção latente, como no caso de um prostático com retenção parcial, esta infecção pode tomar um caráter agudo.

Além de tudo isto, estes pacientes devem receber cuidados gerais, ditados por um meticoloso exame clínico apoiado nos exames complementares necessários. Em síntese, o controle de um paciente portador de leucemia mieloblástica exige não só o conhecimento dos protocolos especializados de quimioterapia, mas também e, sobretudo, um domínio tão perfeito quanto possível da medicina interna.

Tratamento quimioterápico — estes protocolos, descritos detalhadamente no Apêndice deste livro, só devem ser utilizados nas formas agressivas das leucemias mielóides agudas. Devem ser evitadas nos pacientes portadores das formas aplásicas, oligoblásticas, como já foi dito. E, como salienta Galton, só devem ser administrados por pessoas familiarizadas com os mesmos, pois é impossível aprender a tratar leucemias agudas apenas pela leitura de livros de texto, como o presente.

Tratamento das leucemias mieloblásticas — dos protocolos recentes, o que melhor resultado tem proporcionado nas mãos do autor e de seus companheiros do Hospital dos Servidores do Estado é o de Crowther e cols. Este protocolo, descrito com detalhes no Apêndice, é efetuada com a administração de cursos de 5 dias, recebendo o pa-

ciente no 1º dia 1,5 mg de daunomicina por kg peso corporal, injetada rapidamente na veia, seguida pela injeção também venosa de 2 mg por kg de peso corporal, de arabinosideo-C, do 1º ao 5º dia. Estes cursos são repetidos com o intervalo de 5 dias, até obter-se a remissão, controlada pelo exame da medula óssea. Após a obtenção desta, o paciente é colocado em regime de manutenção com 6-mercaptopurina na dose de 70 mg diários por m² de superfície corporal, administrados oralmente, e metotrexate 12 mg por m², duas vezes por semana, também oral ou intramuscular, em caso de intolerância gástrica. A dosagem destas drogas deve ser ajustada de tal maneira que a contagem de leucócitos persista em torno de 3.000 a 3.500 p/mm³ e as plaquetas acima de 100.000 p/mm³. Neste protocolo foi possível obter a remissão em 54% dos casos. Esta remissão completa nestes casos guardou uma importante correlação com a idade dos pacientes estudados por Crowther e cols.: o grupo foi constituído por 94 pacientes; destes, 9 tinham mais de 70 anos e nenhum entrou em remissão; dos 26 com mais de 60 anos, apenas 6 obtiveram remissão. A sobrevida foi, todavia, muito medíocre para todo o grupo (isto é, pacientes que entraram ou não em remissão): foi de 30 semanas (7 meses e meio); para o grupo que conseguiu remissão completa a sobrevida média foi de 50 semanas (12 meses e meio). Nesta experiência foi também estudado um grupo de pacientes submetidos, após a remissão obtida com a associação daunomicina/arabinosideo-C, ao tratamento imunoterápico com BCG e com células leucêmicas irradiadas. Os resultados foram semelhantes aos obtidos com a utilização apenas da quimioterapia, e o método deve ser considerado ainda em investigação.

Os pacientes que não entrarem em remissão com o esquema supramencionado devem ser tratados com protocolos mais agressivos, se tal for considerado útil e necessário para cada caso, analisado individualmente. Destes, é habi-

tualmente utilizado no Hospital dos Servidores do Estado o protocolo denominado COAP, proposto por Bodey e cols. do Southwest Chemotherapy Group de Houston. Este protocolo, cujos detalhes encontram-se no Apêndice deste livro, é efetuado com a administração I.V. de 2 mg de sulfato de vincristina no 1º dia do ciclo, ciclofosfamida 100 mg/m² dos dias 1º ao 5º, intravenosa; arabinosídeo C: 100 mg/m² (I.V., dos dias 1º ao 5º e prednisona, oral, 100 mg diários, também durante os 5 dias. Os cursos de tratamento são administrados com o intervalo de 2 semanas (9 dias sem medicamento entre os ciclos). Estes intervalos podem ser encurtados ou dilatados, na dependência do aparecimento de blastos no sangue periférico ou de depressão medicamentosa séria da medula. Também as dosagens dos cursos ulteriores devem ser ajustadas à tolerância individual do paciente. Neste protocolo, estudado em 66 pacientes, 48% obtiveram remissão completa. A sobrevida dos pacientes que ob-

tiveram remissão completa foi em média de 61 semanas (pouco mais de 15 meses).

Pacientes que não respondem a qualquer destes tipos de tratamento devem ser considerados maus candidatos a qualquer outro tipo de poliquimioterapia. Em casos de infiltrações neurológicas ou outros fenômenos, como dores ósseas, outros esquemas podem ser tentados, como o VAMP ou o POMP, já referidos quando discutido o problema das leucemias linfoblásticas. Os resultados entretanto são quase sempre decepcionantes.

Leucemia promielocítica — esta condição representa um capítulo à parte, no que se refere ao tratamento das leucoses mielóides. Quando não tratadas apresentam uma evolução extremamente curta (Oliveira, 1958) como se pode ver na Tabela 15.1, raramente os pacientes atingindo a 2 ou 3 meses de sobrevida, contra os 6 a 8 meses que eram vistos habitualmente nos pacientes com

Leucoses Promielíticas

Iniciais Reg. H.S.E.	Idade	Inicial	Terminal	Sobre- vida *	Morte em
1 — J.B.B. ** 191.928	anos 37	8000 (blastos 0%)	95000 (blastos 100%)	90 dias	Estado purpúrico — Sepsis
2 — F.C. 102.694	52 anos	63000 (blastos 100%)	145000 (blastos 100%)	14 dias	Estado purpúrico
3 — A.S. 168.360	73 anos	Leucopenia	Acelular	29 dias	Sepsis
4 — A.T.F. 13.924	76 anos	Leucopenia	—	12 horas	Estado purpúrico
5 — H.P.R. 188.830	18 anos	Leucopenia	Leucopenia	15 dias	Estado purpúrico
6 — F.M. part.	49 anos	12000 (blastos 63%)	65000 (blastos 100%)	24 dias	Estado purpúrico
7 — E.C.P. part.	32 anos	Leucopenia	800	13 dias	Estado purpúrico
8 — R.A.C. part.	45 anos	18000 (blastos 20%)	(blastos 100%) 84000	25 dias	Hipertemia irredu- tível — Púrpura terminal

* Sobrevida a partir do diagnóstico.

** Recebeu um total de 11,5 gr de 6-mercaptopurina. Todos os outros foram medicados com doses médias de corticosteróides, associados ao 6MP ou a antifólico. Em todos a resposta terapêutica foi nula.

Tabela XV-1 — Análise da sobrevida de 8 casos de leucose promielocítica, publicada em 1958 pelo autor. Os casos foram tratados com 6-MP ou/e antifólicos, com resultados nulos. Evolução rapidamente fatal em estado purpúrico. (H. P. de Oliveira: Quimioterapia das hemopatias malignas, Rev. Clin. de São Paulo, 34:17, 1958).

leucose da variedade mieloblástica não tratados (Forkner). Isto se deve principalmente à grande frequência dos fenômenos hemorrágicos, que geralmente determinam morte precoce por hemorragia cerebral (Plancha XV-B, fig. 3). Entretanto, como foi verificado por Jean Bernard, estes casos apresentam uma grande sensibilidade à daunomicina, administrada nas doses de 2 mg por kg de peso corporal, por 24 hs., durante 4 dias, após

o que se faz um intervalo de 3 dias. O medicamento é então readministrado na base dos achados citológicos medulares. A dose média para obtenção de resultados favoráveis foi de 300 mg por m². Os resultados estão expostos no gráfico da Figura 15.4, no qual verifica-se que 42% dos pacientes que responderam ao tratamento estavam vivos após 50 meses de tratamento.

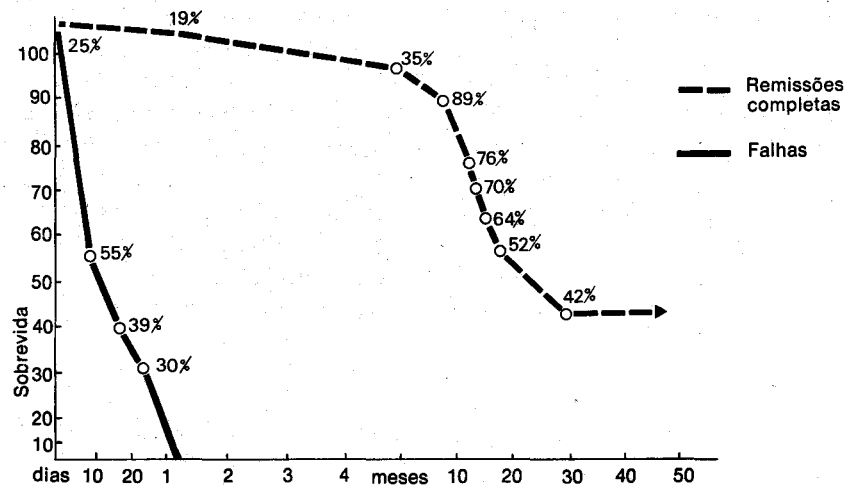


Figura 15/4

Sobrevida de pacientes com remissões completas e falha terapêutica na leucemia promielocítica (J. S. Bernard et al.: Blood 41: 489, 1973)

A leucemia linfoblástica no adulto — embora haja uma nítida prevalência de formas mieloblásticas na idade adulta, em todas as estatísticas há sempre uma porcentagem mais ou menos expressiva de adultos portadores de leucemias linfoblásticas. Esta condição em nada difere clinicamente das leucemias agudas, de um modo geral, vistas neste período etário. Assim, apresentam um comportamento biológico mais próximo das formas mieloblásticas do que mesmo das formas linfoblásticas vistas na infância. Isto é especialmente verdadeiro no que concerne à resposta terapêutica e à sobrevivida. Zippin, numa revisão de 873 pacientes com leucemia agu-

da linfoblástica, de todas as idades, tratados entre 1955 e 1964, verificou que a sobrevivida dos pacientes com idade abaixo de 11 anos era duas vezes maior do que aquela observada nos pacientes com mais de 18 anos: 10 meses, contra 5 meses. A média de sobrevivida, em 1972, era de 3 anos para as leucemias linfoblásticas infantis e de 11 meses para estas mesmas formas no adulto (Bloomfiel e cols.). Todos os protocolos utilizados, tanto os do tipo empregado para o controle da leucemia linfoblástica na infância, quanto os habitualmente empregados nas leucoses mieloblásticas têm demonstrado uma grande ineficiência nestes casos (Zippin).

Formas raras de leucemia

Leucemia eosinófila — Trata-se de uma forma muito rara de leucemia, e alguns autores chegam mesmo a contestar a sua existência (Odeber). Encontram-se, entretanto, na literatura, relatos de casos inequívocos da condição (Benvenisti e cols.). Ao que tudo indica existem pelo menos *três variedades clínicas* que podem ser denominadas leucemias eosinófilas. A primeira é uma forma aguda, caracterizada por invasão sangüínea eosinofílica e medula óssea com prevalência maciça de eosinófilos exibindo distormias mais ou menos compiscuas. O autor (Oliveira e cols.) teve oportunidade de acompanhar um caso com estas características. Tratava-se de uma jovem de 22 anos, com quadro clínico anêmico-purpúrico, exibindo ao exame físico adenomegalias e esplenomegalia. O sangue periférico revelava grave anemia, 75.000 leucócitos, com 55% de eosinófilos e 23% de mieloblastos. Alguns destes mieloblastos apresentavam bastonetes de Auer e, por vezes, na mesma célula, também granulações eosinófilas. A medula apresentava a maciça infiltração eosinofílica com as mesmas características do sangue periférico, inclusive uma população blástica e pro-mielocítica exibindo raros grânulos eosinófilos. A paciente foi tratada com prednisona e 6-mercaptopurina, havendo regressão do sangue periférico, mas não da medula óssea. Faleceu ao fim de 70 dias em quadro séptico. A autópsia revelou infiltração leucêmica, blástica, difusa de praticamente todos os órgãos, porém mais marcada ao nível do coração e dos ovários. Este caso constitui um exemplo adequado desta forma aguda, blástica de leucemia eosinofílica.

A segunda forma assume uma morfologia bastante semelhante à da leucemia mielóide crônica. Não apresenta as graves distormias encontradas no primeiro caso e comporta-se, morfologicamente, como uma leucemia mielóide crônica com uma "roupagem de eosinófilos", na feliz comparação de Jean Bernard (com. pessoal). O cromosoma Philadel-

phia é encontrado nestes casos (Gruenwald e cols.), e os casos apresentam uma evolução bastante semelhante à da leucemia mielóide crônica banal. Entretanto, uma variedade de cromosomas Philadelphia negativa pode ser encontrada especialmente em crianças (Goh e cols.) com morfologia de células maduras e evolução aguda, em tudo semelhante à leucemia mielóide juvenil. (Ver próximo capítulo). O autor, com L. Laun, acompanha no momento uma criança de 8 anos portadora de uma leucemia eosinofílica, cujo sangue periférico revelava 240.000 células com 98% de eosinófilos, com predomínio de formas segmentadas, mas com desvio até de formas mielocíticas. A medula óssea demonstrava uma infiltração eosinofílica maciça, mas não distórfica, com um resíduo de granulocitopoiese normal, assim como de eritropoiese. Presença de megacariócitos. O exame clínico demonstrava exclusivamente uma esplenomegalia dura, atingindo a cicatriz umbelical. O caso evoluiu rapidamente para um infiltrado intersticial (Plancha XV-A, figs. 1 e 2), que determinou tosse não produtiva e insuficiência respiratória, com evolução apirética. Este quadro cedeu com administração de 4 doses diárias de daunomicina 1.5 mg por kg de peso corporal por dia. O sangue periférico também quase se normalizou, com cifras em torno de 15 a 20.000 células, mas persistiu a eosinofilia. A paciente vem evoluindo de modo pouco satisfatório, controlada parcialmente pela administração de arabinosídeo-C e tioguanina. Como se vê, este quadro apresenta o mesmo aspecto morfológico maturo da leucemia mielóide juvenil e a mesma evolução desfavorável.

Uma terceira síndrome seria a forma relatada por Griffin, em 1919. Tratar-se-ia de uma forma de exteriorização "leucêmica" de uma doença do colágeno. Nestes casos, porém, como nos dois descritos por Odeberg, não foi encontrada distormia da eosinopoiese, como nos casos precedentes. Trata-se de um quadro obscuro, caracterizado por maciça infil-

tração pulmonar, que evolue para o óbito pela insuficiência cardíaca. Na necrópsia é encontrada infiltração eosinofílica maciça no pulmão e em outros órgãos, mas sem características blásticas. É muito improvável que esta síndrome seja realmente uma leucemia (Wintrobe). Talvez fosse melhor denominá-la como "disseminated eosinophilic collagen disease", como sugere Odeberg.

Estes casos não devem ser confundidos, entretanto, com as intensas eosinofilias reativas determinadas por parasitoses, como a *estrongiloidose* ou por filarias ("eosinofilia tropical"). Por vezes nestas condições são encontradas cifras muito elevadas de eosinófilos, tendo o autor observado, em uma oportunidade, cifra de 90.000 células. Faltam entretanto todas as outras características leucêmicas, sendo quase todos eosinófilos encontrados no sangue periférico maduros. Na medula encontra-se uma grande hiperplasia eosinopoiética, mas com demais setores medulares conservados, embora em proporção relativa menor, como é natural.

Leucemia basofílica — por vezes alguns casos de leucemia mielóide crônica evoluem com um grande número de basófilos, como o autor teve oportunidade de observar em um caso. Isto é denominado por alguns autores (Quatrin e cols.) como leucemia basófila, o que parece ser uma impropriedade, pois nenhum caso evolutivo e agressivo da entidade, com infiltração basofílica leucêmica foi descrito até o momento (Wintrobe).

Mielose eritrêmica — esta condição é indistinguível clinicamente das leucemias mieloblásticas, com a qual compartilha toda exteriorização clínica. O diagnóstico é levantado pelo achado no sangue periférico de grave pancitopenia, com presença de ocasionais eritroblastos mais ou menos dismórficos. Mas estes, por vezes, podem faltar completamente, e somente a medula poderá demonstrar a presença destes eritroblastos, geralmente multinucleados e com desvio megaloblastóide

mais ou menos acentuado. Estas células são fortemente PAS positivas, que é um caráter útil para a sua caracterização, embora não específico do eritroblasto maligno. A evolução é a de uma leucemia mieloblástica pouco sensível aos esquemas quimioterápicos habituais. O autor acompanhou um caso que se beneficiou temporariamente do tratamento com daunomicina.

Alguns autores admitem uma variedade crônica da mielose eritrêmica, e denominam estas condições (formas crônica e aguda) como **síndrome de di Guglielmo** (aliás, esta forma foi admitida pelo próprio di Guglielmo). É, porém, difícil distingui-la de outras formas de anemias diseritropoiéticas: seriam casos de anemia sideroblásticas em que seriam encontradas, prevalentemente, formas dismórficas da eritropoiese, ao contrário da denominada "diseritropoiese com excesso de mieloblastos", descrita no capítulo sobre anemias aplásticas e diseritropoiéticas. Mas tanto uma forma como outra evoluem em prazo variável para uma crise blástica terminal, sendo portanto formas "pré-leucêmicas". (Ver: "Symposium franco-britannique sur les dyshématopoïeses", 1974).

Cloroma — este termo é aplicado à presença de massas de tecido tumoral mielóide, cuja localização preferencial é retro-ocular. O nome é derivado da coloração verde exibida por este tumor quando seus cortes são expostos à luz. Geralmente são epifenômenos de leucoses mieloblásticas, altamente invasivas e agressivas. Deve ser distinguido da invasão mandibular determinada pelo tumor de Burkitt (ver capítulo sobre linfomas).

Referências bibliográficas

- Armstrong, D. et al.: Infectious complications of neoplastic disease. *Med. Clin. North Amer.* 55: 729, 1971.
- Attem, M.T.: Tratamento das leucemias agudas. *Bol. Cent. Est. Hosp. Serv. Est.* 22: 191, 1970.
- Benard, M.E.J. e Failey, G.H.: Acute leukemia in Adults. *Seminars in Hematology*, 11: 5, 1974.

- Benvenisti, D. e Ultmann, J.E.: Eosinophilic Leukemia: report of five cases and review of literature. *Ann. Int. Med.* 71: 731, 1969.
- Bernard, J. et al.: Acute Promyelocytic leukemia: results of treatment by daunorubicin. *Blood*, 41: 489, 1973.
- Bernard, J. e Jacquillat, C.: Traitement des leucémies aiguës myéloblastiques. *Haematologia*, 3: 265, 1969.
- Bernard, J. Izrael, V. e Jacquillat, C.: Les leucémies oligoblastiques. *La Nouv. Presse Médicale*. 13: 943, 1975.
- Bloomfield, C.D. et al.: Daunorubicin therapy in adult acute lymphatic leukemia. *Cancer*, 30: 47, 1972.
- Bodey, G.P. et al.: Chemotherapy of acute leukemia. *Arch. Int. Med.* 133: 260, 1974.
- Chaves, P.: O comportamento citoquímico da esterase inespecífica. Tese. Faculdade de Medicina. UFRJ. 1970.
- Clarkson, B.: Acute myelocytic leukemia in adults. *Cancer*, 30: 1572, 1972.
- Crowther, D. et al.: Management of adult acute myelogenous leukemia. *Brit. Med. Jour.* 20 January 1973, pg. 131.
- Dameshek, W. et al.: Survival in myeloblastic leukemia of adults. *New Engl. Jour. of Med.* sept. 29, pg. 709, 1966.
- Dreyfus, B.: Dyshématopoïèse et dysérythropoïèses acquises. *Nouv. Rev. Française d'Hemat.* 14: 417, 1974.
- Fisher, W.B. et al.: "Preleukemia" — A myelodysplastic syndrome often terminating in acute leukemia. *Arch. Int. Med.* 132: 226, 1973.
- Forkner, C.E.: Leukemia and allied disorders. The Macmillan Co. ed. New York, 1938.
- Griffin, H.: Persistent eosinophilia with hyperleukocytosis and splenomegaly. *Am. J. Med. Sci.* 158: 618, 1919. Apud Wintrobe, op. cit.
- Gunz, F. e Baikie, A.G.: Leukemia. Grune & Stratton ed. New York. 1974. 841 pg.
- Larrieu, M.J.: Les troubles de la coagulation au cours des leucémies a promyélocytes. In: *Actualités Hematologiques*, Sixième Série. Masson ed. Paris. 1972, pg. 18.
- Naegeli, O.: Tratado de Hematologia Clínica. Ed. Labor. Barcelona, 1934.
- Odeberg, B.: Eosinophilic Leukemia and disseminated eosinophilic collagen disease — a disease entity? *Acta Med. Scand.* 177: 129, 1965.
- Ohta, H. e Nagase, H.: Serial estimation of serum, urine and leukocyte muramidase (lysosyme) in monocytic leukemia. *Acta Haemat.* 46: 257, 1971.
- Oliveira, H.P.: Quimioterapia das hemopatias malignas. *Rev. Cl. São Paulo*, 34: 17, 1958.
- Oliveira, H.P. Petrucelli, M.N., Paiva, J., Duarte, F. e Paola, D.: Leucemia de eosinófilos: descripción de un caso con comprobación anatomopatológica. *Sangre*, 7: 298, 1962.
- Pavlovsky, S.: et al.: Tratamiento de la leucemia mieloblastica aguda. *Sangre*. 19: 166, 1974.
- Pierre, R.V.: Preleukemic States. *Seminars in Hematology*. 11: 73, 1974.
- Quattrin, N., Dini, E. e Palumbo, E.: Leucemie basophile — "Omnia Medica" ed. Pisa. 1959.
- Rodriguez, V.R. et al.: POMP combination chemotherapy of adult acute leukemia. *Cancer*. 32: 69, 1973.
- Saarni, M.I. e Linman, J.W.: Preleukemia. *Amer. Jour. of Med.* 55: 38, 1973.
- Schilling, V.: El cuadro hematológico y su valor en la clínica. Ed. Labor. Barcelona, 1931.
- Sehdev, M.K.: et al.: Perianal and anorectal complication in leukemia. *Cancer*, 31: 149, 1973.
- Symposium franco-britannique sur les dys-hématopoïèses. *Nouv. Rev. Franc. d'Hemat.* 14: 417-435, 1974.
- Smith, L.G. e Louria, D.: Infectious disease problems in various hematologic disorders. *Med. Clin. North Amer.* 57: 409, 1973.
- Thomas, L.B., Forkner, C.S. jr., Frei III, E., Besse, B.E., jr., Stanebau, J. R.: The skeletal lesions of acute leukemia. *Cancer*. 14: 608, 1961.
- Weil, M., Jacquillat, C., Foucade, M., Flaudrin, G. Gemon, M.F., Gluckman, E., Boiron M. e Bernard, J.: Étude clinique e thérapeutique des leucémies a promyélocytes. In: *Actualités Hematologiques*, Sixième Série. Masson ed. Paris. 1972, pg. 3.
- Wintrobe, M.: Clinical Hematology. Lea & Febiger, ed. Philadelphia, 1974 (seventh edition).
- Zippin, C. et al.: Variations in survival among patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood*. 37: 59, 1971.

Reticuloendotelioses

Estas condições constituem um grupo extremamente obscuro de afecções que comprometem o sistema macrofágico, classicamente denominado como retículo-endotélio (Aschoff e Kiyono, 1913). Para se ter uma idéia como são pouco conhecidas estas condições, é bastante citar que numa delas, a denominada doença de Letterer-Siwe, não se sabe sequer se se trata de um processo neoplásico ou inflamatório.

A própria utilidade do termo tem sido questionada, pois associa condições díspares, como o granuloma eosinófilo e a citada doença de Letterer-Siwe. Em períodos que já vão se tornando longín-

quos, esta designação conheceu grande fastígio (Pitaluga). Juntavam-se sob esta rubrica, com um critério morfológico purista, todas as condições que apresentassem uma reação macrofágica, como por exemplo o calazar, a doença de Hodgkin e os denominados reticulosarcomas (Cazal). Uma tentativa altamente intelectualizada de proceder a uma destas classificações deve-se a Robb-Smith. Entretanto, todas estas sistematizações resultavam em arranjos mais ou menos artificiais e rebuscados, sem qualquer utilidade científica ou prática. Por isto, modernamente, todas as condições com etiologia conhecida são discutidas de acordo com um critério etiopatogênico. Outras, que têm uma etiologia obscura, mas uma nosologia definida, como a doença de Hodgkin ou os sarcomas reticulares, são discutidos entre os linfomas. Resta, não obstante, um pequeno número de condições não classificáveis, nitidamente comprometendo o sistema macrofágico, que, na falta de uma melhor classificação, são estudadas até hoje sob a designação de "reticuloendotelioses" ou de modo mais curto "reticulosos". Todavia, não devem ser confundidas com condições que apresentam uma reação macrofágica secundária a um transtorno metabólico, como a doença de Gaucher, por exemplo, nas quais o macrófago cumpre apenas a função de fagocitar uma substância metabolicamente anormal, qualitativa ou quantitativamente. Estas condições são denominadas, com mais propriedade, "tesaurismoses" (Tanhauer).

As principais enfermidades incluídas habitualmente neste grupo são o granuloma eosinófilo, a doença de Hand-Schüller-Christian e a doença de Letterer-Siwe. Todas apresentam, como já foi dito, um substrato comum de reação macrofágica, talvez primitiva (neoplásica), talvez reativa. Por este motivo, uma série de patologistas americanos, na década de 1940, tentou reunir estas condições em uma única entidade, denominada de modo curioso como "histiocitose X". Talvez a felicidade do batismo te-

nha determinado o grande sucesso encontrado pela designação, que foi aceita sem um julgamento adequado por toda uma geração de hematologistas americanos.

A estas formas de reticulosos, poderia acrescentar-se a "reticulo-endoteliose maligna" dos adultos, descrita por Cazal, caracterizada pela infiltração medular difusa de células histiocíticas. É denominada na literatura de língua inglesa como "reticulose histiocítica medular" (Bodley-Scott e Robb-Smith). O autor já teve oportunidade de publicar um destes casos, com De Paola e Dias. Entretanto, há sérias dúvidas hoje em dia a respeito da utilidade desta designação, e acredita-se que o caso deva ser considerado nosologicamente como uma forma de leucose histiocítica não leucêmica apenas.

Outras formas ainda mais obscuras têm sido descritas, como o histiocitoma (Arnold), a doença de Kaposi, etc. São formas, entretanto, prevalentemente cutâneas, cuja discussão foge ao âmbito do presente trabalho.

O leitor, desejando informações mais pormenorizadas sobre este complexo assunto, deve compulsar a recente monografia publicada pela International Academy of Pathology e a monografia de Stuart. Particularmente útil para o conhecimento da orientação da escola inglesa de Robb-Smith é a monografia de Marshall.

O conceito que o granuloma eosinofílico, a síndrome de Hand-Schüller-Christian e a doença de Letterer-Siwe representem formas transicionais evolutivas de uma só entidade, denominada "Histiocitose X" (Lichtstein), tem recebido numerosas objeções nos últimos anos. Recentemente, Lieberman e cols. revendo 82 casos diagnosticados como Histiocitose X foram capazes de encontrar um número apreciável de granulomas eosinófilos monostóticos e poliestóticos, os quais podiam ou não apresentar um certo grau de deposição lipídica. Por outro lado, foram encontradas formas granulomatosas, invasivas e sistêmicas,

quase sempre acompanhadas de algum tipo de manifestação cutânea, de evolução muito grave, afetando sobretudo crianças abaixo de 2 anos de idade. Estas formas correspondiam à condição descrita por Letterer-Siwe. Os casos de granuloma eosinófilo também correspondiam à descrição original de Lichstein e Otani. Alguns casos apresentavam a invasão clássica, monostótica. Outros invadiam pontos ósseos, determinando lesões osteolíticas, cuja sintomatologia dependia basicamente do local afetado do esqueleto. Entretanto, Lieberman pode em seu material definir de modo mais ou menos adequado as duas condições, Letterer-Siwe e granuloma eosinófilo; mas o mesmo não pode ser efetuado em relação à condição de Hand-Schüller-Christian. Sobretudo, havia falta de um critério histopatológico para definir a condição. E por outro lado, também a exteriorização clínica não era característica, pois na maioria dos casos faltava a tríade considerada como clássica: exoftalmia, diabetes insipidus e lesão osteolítica. Lieberman concluiu que a maioria dos casos aceitos como Hand-Schüller-Christian não passava de granulomas eosinófilos poliestóticos de evolução crônica, no qual os histiócitos apresentavam um certo grau de acúmulo de lipídeos. E, por outro lado, não foi capaz de encontrar no material estudado, do Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases, de Nova York, um só caso que pudesse ser considerado como "transicional" entre as diferentes entidades. Procedeu então à revisão da literatura existente sobre estas formas intermediárias e verificou a fragilidade dos argumentos apresentados para a demonstração deste conceito evolutivo, base da denominada e possivelmente inexistente "histiocitose X".

Recentemente, Vogel e Vogel retomando o assunto e analisando o material do Mount Sinai Hospital de New York, chegam a conclusões inteiramente semelhantes. Aliás, já a análise dos casos "princeps" da doença de Hand-Schüller-Christian, demonstra que, em sua

maioria, não apresentavam a tríade, que ficou na literatura considerada como "clássica". Também os fundamentos histopatológicos destes casos iniciais foram inteiramente fluídos, se não simplesmente não relatados em alguns casos. Como se vê, pode-se afirmar, com Lieberman e cols., que a condição tem "pés de barro" e representa no máximo uma síndrome. O autor e Petrucelli e cols. tiveram a oportunidade de acompanhar um destes casos (Plancha XV-C), com lesões osteolíticas no crânio, protrusão supra-orbitária e diabetes insipidus, compondo de modo satisfatório a síndrome. O exame histopatológico da lesão lítica craniana revelou uma reação histiocítica com depósitos de colesterol. O caso foi tratado com glicocorticóide e radioterapia paliativa local, tendo evoluído para a cura.

Do exposto, é difícil aceitar a autenticidade nosológica da condição de Hand-Schüller-Christian, sendo muito mais prudente considerá-la apenas em seu aspecto sindrômico como uma forma clínica especial do granuloma eosinófilo poliestótico. Assim sendo, é muito mais difícil admitir que o granuloma eosinófilo, Hand-Schüller-Christian e a doença de Letterer-Siwe representem formas transicionais de uma mesma entidade, em seus vários estágios evolutivos. Mesmo porque, como acentua Klemperer, o patologista não vê transições, e sim manifestações morfológicas estáticas. Parece, pois, que não foi feliz a simplificação proposta inicialmente por Wallgreen, em 1940, apoiada por Green e Farber em 1942 e que encontrou sua divulgação definitiva nos trabalhos de Jaffe e Lichtenstein em 1944. Mas desde aquela época Otani opunha-se vigorosamente a esta simplificação do problema. Todavia, a expressão "histiocitose X" teve uma grande penetração e foi praticamente adotada por toda a literatura hematológica americana. Como acentua Vogel e Vogel, esta simplificação pode ter consequências práticas muito sérias. Recebendo o diagnóstico histopatológico de "reticulose X", um clínico experimentado pode (e isto tem acontecido!) adminis-

trar medicamentos citotóxicos a um paciente com uma lesão local benigna, que praticamente foi tratada quando o cirurgião a eradicou ao efetuar a biópsia diagnóstica, como é o caso do granuloma eosinófilo solitário.

Em relação à **doença de Letterer-Siwe**, que o autor teve oportunidade de publicar um caso em 1958, em companhia de De Paola, Dias e Lira, pode-se caracterizá-la como uma doença histiocitária, de evolução quase sempre fatal, que afeta crianças geralmente abaixo de 2 anos. A condição foi descrita por Letterer, em 1924, e, em 1938, Siwe realizou a sistematização da enfermidade, descrevendo seus principais aspectos histopatológicos. O quadro clínico caracteriza-se por anemia, leucopenia e manifestações purpúricas trombocitopênicas, dependentes de uma insuficiência medular conseqüente à infiltração de células histiocíticas na medula óssea. Além do aspecto purpúrico, nem sempre prevalente, os pacientes exibem uma dermatite seborreica e macropapular, de exteriorização muito variável. Com frequência têm sido descritas lesões pulmonares caracterizadas por um enfisema bolhoso, que podem levar ao óbito por pneumotorax espontâneo. Muitas vezes surgem, no decorso da evolução, adenomegalias e hepatoesplenomegalia. O curso da doença é rapidamente evolutivo, mas não invariavelmente fatal.

Conceitualmente trata-se de uma enfermidade grave e rara, de etiologia desconhecida, dependente de uma proliferação (maligna?) histiocitária. Caracteristicamente, ao contrário do granuloma eosinófilo, não determina lesões osteolíticas.

Do ponto de vista histopatológico, caracteriza-se pela proliferação difusa elementos celulares de linhagem histiocitária, constituída por células de contornos arredondados ou poliédricos, de citoplasma em geral levemente acidófilo e núcleo claro, com nucléolo proeminente. Muitas vezes, estes elementos celulares são bi ou multinucleados, exibindo distormias. Em numerosas áreas do parên-

quima esplênico ou ganglionar a proliferação assume uma estrutura granulomatosa, por vezes centralizada por áreas de necrose. A impregnação argêntica demonstra a presença de numerosas células argirófilas. Geralmente, somente as estruturas linforeticulares são comprometidas.

O *prognóstico* das formas localizadas de granuloma eosinófilo é excelente, como já foi dito. O mesmo não pode ser afirmado sobre as formas difusas. Entretanto, nestes casos, o tratamento prolongado com corticoesteróides parece dar um resultado satisfatório, aliado ou não ao tratamento radiante das lesões líticas, não em doses necessariamente tumoricidas.

Quanto à doença de Letterer-Siwe, a administração de corticóides revelou-se ineficiente na maioria dos casos em que foi empregada isoladamente. Já a adição de um agente citostático (ciclofosfamida ou sulfato de vincristina) parece determinar resultados bem superiores. O sulfato de vinblastina foi utilizado principalmente por Lahey, que relata resultados satisfatórios. Mas isto foi no início do emprego da droga, em que seu potencial neurotóxico ainda não estava conveniente demonstrado. Alguns esquemas de poliquimioterapia têm sido empregados (Vogel e Vogel), mas o número muito restrito destes pacientes não permite um estudo controlado, como é realizado na leucemia aguda.

Referências bibliográficas

- Bodley-Scott, R. e Robb-Smith, A.H.T.: Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet*. 2: 194. 1939.
- Cazal, P.: Aspects cliniques et hématologiques de la réticulose maligne. *Acta Haematol.* 7: 65, 1952.
- De Paola, D., Dias, L.B., Oliveira, H.P. e Lira, L.C.B.: Doença de Letterer-Siwe: apresentação de um caso. *O Hospital*. 53: 93, 1958.
- International Academy of Pathology Monograph: "The Reticuloendothelial System" by 23 authors. J.W. Rebeck ed. et al. The Williams & Wilkins Co. Baltimore. 1975.

- Jaffe, H.L. e Lichtenstein, L.: Eosinophilic granuloma of bone; condition affecting one, several ou many bones, but apparently limited to skeleton and representing mildest clinical expression of peculiar inflammatory histiocytosis also underlying Letterer-Siwe Disease and Schuller-Christian Disease. Arch. Path (Chicago). 37: 99, 1944.
- Lahey, M.E.: Prognosis in reticuloendotheliosis in children. J. Pediat. 60: 664, 1962.
- Lahey, M.E.: Velban in treatment of histiocytosis. Amer. Pediat. Soc. Apr. 1966. Apud Vogel e Vogel. op. cit.
- Letterer, E. y Alekämische Retikuloze. Frankf. Zschr. Pathol. 30: 377, 1942.
- Lichtenstein, L.: Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, "Letterer-Siwe disease" and "Hand-Schuller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. Arch. Path. 56: 84, 1953.
- Lieberman, P.H. et al.: A reappraisal of eosinophilic granuloma of bone, Hand-Schuller-Christian syndrome and Letterer-Siwe syndrome. Medicine. 48: 375, 1969.
- Marshal, A.H.E.: A outline of the citology and pathology of the reticular tissue. Oliver and Boyd (pub.). London. 1956.
- Oliveira, H.P., DePaola, D. e Dias, L.B.: Retículo histiomonocitária. O Hospital. 53: 347, 1958.
- Oliveira, H.P., Petrucelli, N.M., Freitas, E.M. Caminha, N. Doença de Hand-Schüller-Christian. Bol. Hosp. Serv. Est. 12: 3, 1960.
- Otani, S.: A discussion on eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schuller Christian disease. J. Mount Sinai Hosp. N.Y. 24: 1079. 1957.
- Pittaluga, G. Las enfermedades del sistema retículo-endotelial. Espasa-Calpe. Madrid. 1934.
- Stuart, A.E.: The Reticulo-endothelial System. E. & S. Livingstone. Edinburgh and London. 1970.
- Vogel, J.M. e Vogel, P.: Idiopathic histiocytosis: A discussion of eosinophilic granuloma, the Hand-Schuller-Christian syndrome, and the Letterer-Siwe Syndrome. Seminars in Hematology, 9: 349, 1972.
- Walgreen, A.: Systemic reticuloendothelial granuloma nonlipoid reticuloendotheliosis and Schuller-Christian disease. Amer. J. Dis. Child. 60: 471, 1940.

Plancha XV-A Leucemias agudas

Figuras 1 e 2 — Radiografia do tórax em AP e perfil em caso de leucemia aguda eosinofílica: presença de infiltrado intersticial difuso. A paciente, com 304.000 eosinófilos p.mm³, apresentou neste momento grave insuficiência respiratória. O quadro clínico e radiológico regrediu completamente com a administração de daunoblastina, havendo correção parcial da leucocitose. O quadro recidivou e foi tratado, posteriormente, com associações citotáticas e encontra-se, no momento da publicação, em remissão parcial. Criança de 9 anos, sexo feminino.

Figura 3 — Leucemia linfoblástica — Presença de infiltração sub-periosteia, determinando uma imagem de duplicação da linha peri-osteia, muito visível

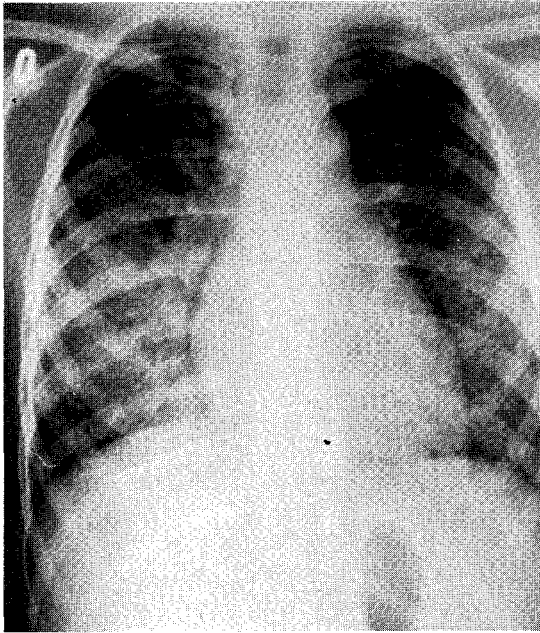
no local apontado pela seta ("peri-ostite leucêmica").

Figura 4 — Leucemia linfoblástica — radiografia do crânio mostrando numerosas áreas osteolíticas de contornos irregulares sem reação osteoblástica marginal (criança de 9 anos, sexo masculino).

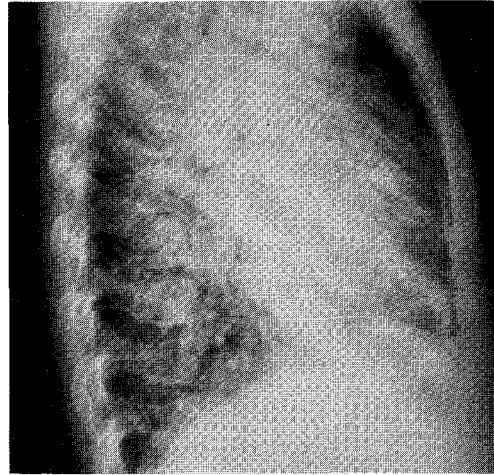
Figura 5 — Mesmo caso da figura 4 — alargamento meta-epifisário dos fêmures e tíbias com porose acentuada, conferindo um aspecto reticulado de malhas largas.

Figura 5 — Leucemia linfoblástica — áreas transversa de translucência metafisária em ambas tíbias (mostrada pelas setas), denominadas "tarjas leucêmicas".

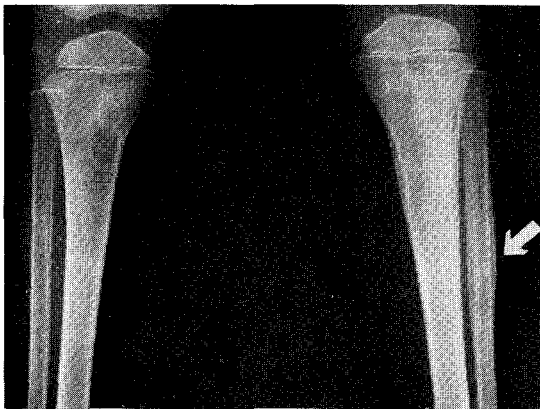
309 (XV) As leucemias agudas
na infância e no adulto.
Formas raras de leucemias
As retículo-endotelioses



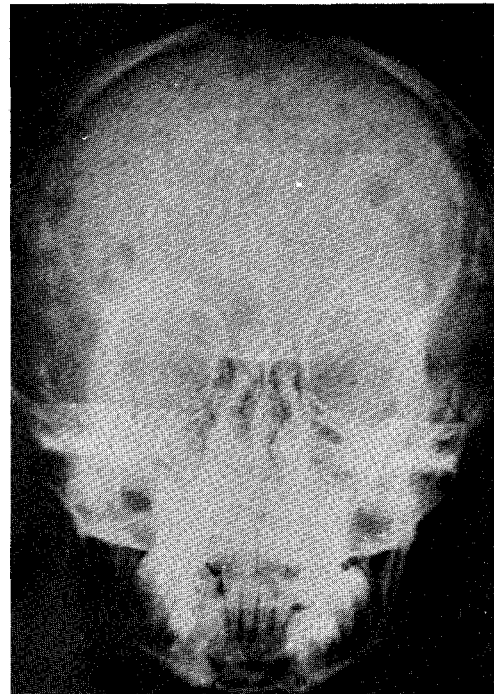
1



2



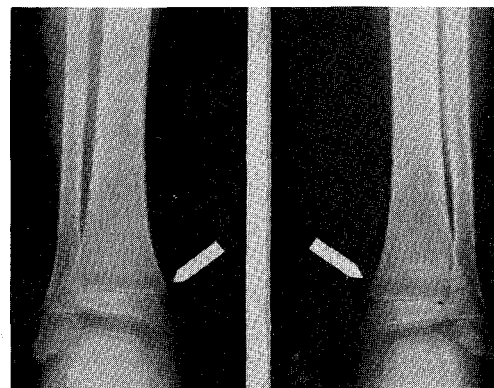
3



4



5



6

Plancha XV-B **Leucemias agudas**

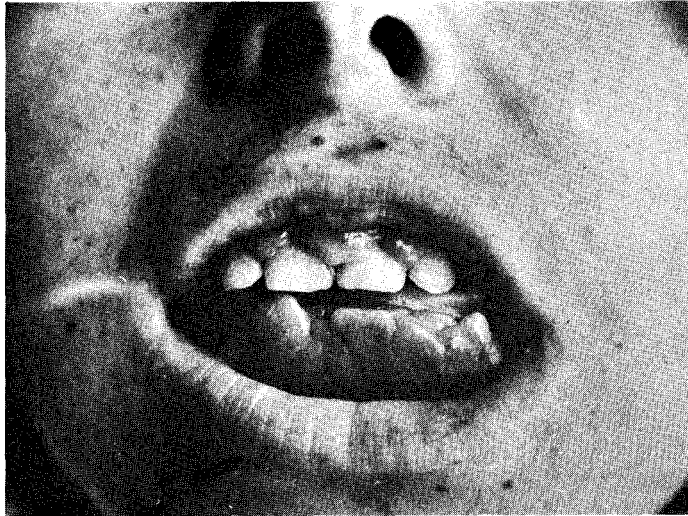
Figura 1 — Aspecto de extrema hiperplasia gengival, que chega a recobrir os dentes do maxilar inferior, em jovem com leucemia mielo-monocítica.

Figura 2 — Aspecto citológico de material obtido de liquor em paciente com meningopatia leucêmica, em leucemia linfoblástica. Vêem-se numerosos blastos, com nucléolo o mais das vezes único, muito volumoso e com contornos bem delimitados. Por

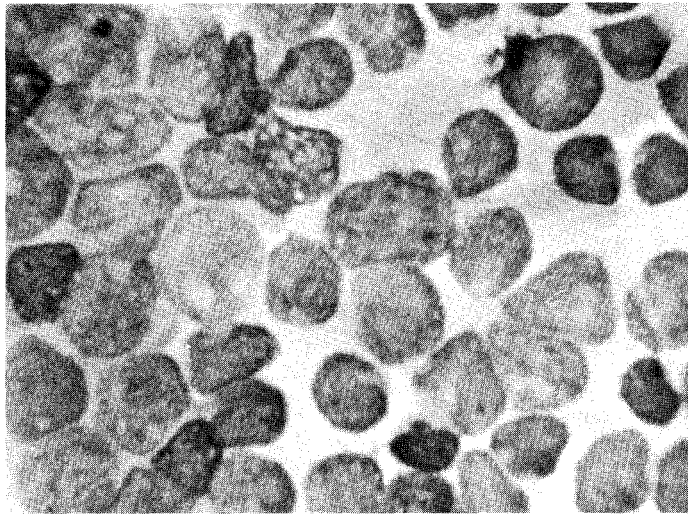
vezes, mesmo na leucemia linfoblástica, estes blastos do liquor têm uma aparência de mieloblastos. (Obj. 100 HI — oc. 10 — col. MGG).

Figura 3 — Necrópsia de leucemia promielocítica — extensa hemorragia cerebral. Paciente jovem, que evoluiu em poucos semanas para o óbito em quadro clínico com múltiplas hemorragias.

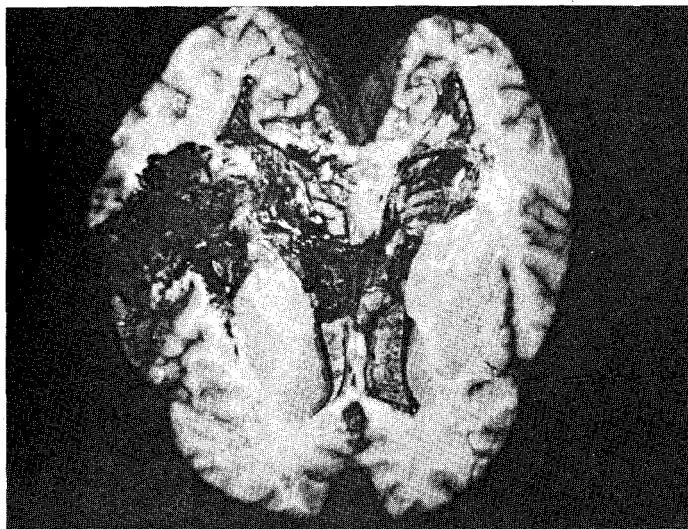
311 (XV) As leucemias agudas
na infância e no adulto.
Formas raras de leucemias
As reticulo-endotelioses



1



2



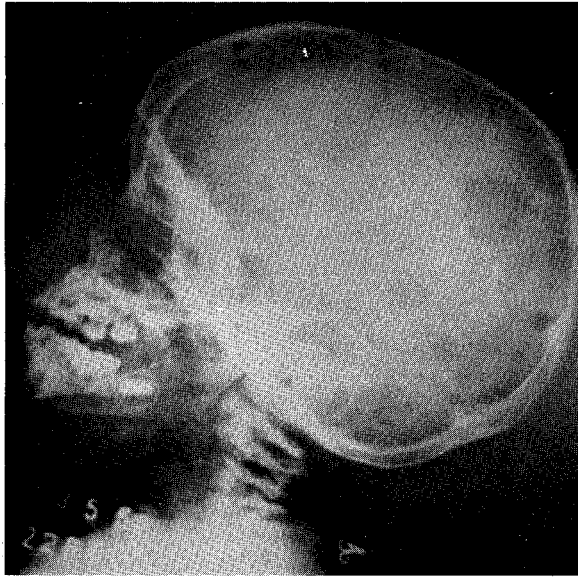
3

Plancha XV-C **Hand-Schüller-Christian**

Criança com bosseladuras supra-orbitárias, lesões líticas no crânio (figuras 1 e 3) e na omoplata e no femur. Presença de adenomegalias, cuja biópsia demonstrou numerosas células gigantes, do tipo "corpo estranho". Caso compatível com o diagnóstico da síndrome de Hand-Schüller-Christian. Tratado por tele-roentgenterapia por L. R. Caldas e

após com corticóide. Evolução para cura ao fim de um ano. Encontra-se bem, após 16 anos do diagnóstico. Descrição detalhada em: Oliveira, HP, Petrucelli, MN, Freitas EM e Caminha, N: Doença de Hand-Schüller Christian. Bol. Hop. Serv. Estado 12:3, 1960.

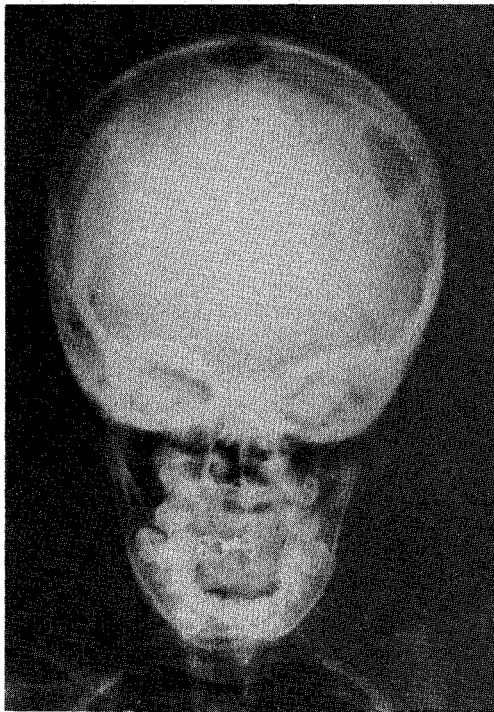
313 (XV) As leucemias agudas
na infância e no adulto.
Formas raras de leucemias
As reticulo-endotelioses



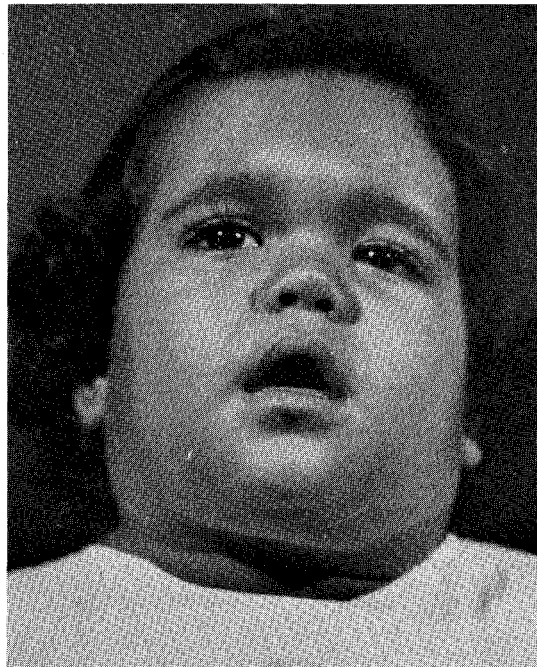
1



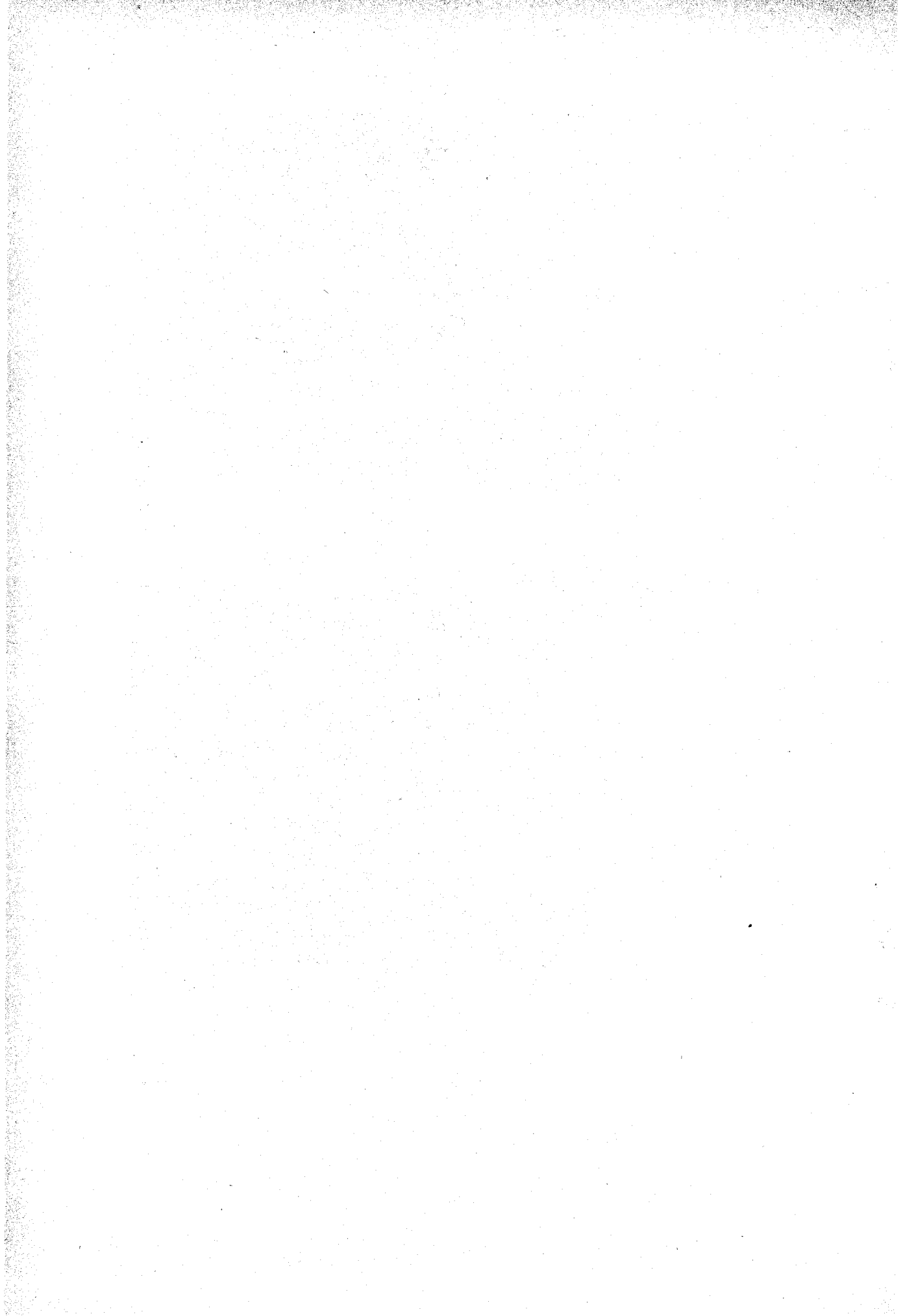
2



3



4



Capítulo XVI

As leucemias crônicas Leucemia mieloide crônica e Leucemia linfocítica crônica

Neste capítulo serão abordadas as leucemias crônicas, caracterizadas morfológicamente pela presença no sangue periférico de um número mais ou menos elevado de células leucêmicas, nas quais há prevalência das formas maduras. O termo “crônico” é consagrado pelo uso, mas a condição seria, preferivelmente, denominada leucemia de “células bem diferenciadas”, em contraposição às leucemias ditas agudas, caracterizadas pela presença de células indiferenciadas. As leucemias crônicas são classicamente divididas em mielóides, ou granulocíticas crônicas, e linfóides, ou linfocíticas crônicas. Entretanto, deve-se acrescentar a estas duas formas as leucemias mielomonocíticas crônicas e a leucemia monocítica crônica, descritas no final deste Capítulo.

Leucemia mieloide crônica

A forma clássica da leucemia mieloide crônica (LMC) constitui um tipo de leucemia de exteriorização clínica bastante homogênea, que incide prevalentemente em adultos de ambos os sexos, no período etário de 30 a 50 anos.

Caracteriza-se clinicamente pelo aparecimento de uma esplenomegalia mais ou menos marcada, e hematologicamente pela presença de sangue periférico leucêmico, constituído por granulócitos em todas suas fases da maturação, porém com predomínio de formas maduras. Há preponderância quase neutrófila, mas sempre encontra-se também basofilia e eosinofilia associadas, relativas e absolutas. O paciente, na maioria das vezes, exibe um certo grau de anemia. O problema diagnóstico clínico, em geral, é o de um paciente anêmico com esplenomegalia mais ou menos volumosa, sem outros achados expressivos.

Incidência — raramente a leucemia mielóide crônica é observada em jovens ou em crianças: sempre que o diagnóstico é suspeitado em pacientes com idade inferior a 5 anos, deve-se ter o cuidado de distingui-lo da leucemia mielóide juvenil. A leucemia mielóide crônica também é rara em idades avançadas e nestas circunstâncias também deve ser distinguida de uma forma muito rara de leucemia, denominada por Galton, “leucemia neu-

trofílica", a qual será discutida no final deste Capítulo. Ao contrário da leucemia linfóide crônica, cuja incidência está aumentando proporcionalmente ao acréscimo da população geriátrica, a LMC apresenta uma incidência estacionária.

Patogenia — a proliferação dos granulócitos na LMC é essencialmente similar à observada nos indivíduos normais, e a anormalidade básica da condição é a expansão progressiva da massa total granulocítica. Os estudos citogenéticos demonstraram que a anormalidade fundamental da LMC é celular, e que toda a população funcional originada das células indiferenciadas normais é substituída por uma população anormal, caracterizada pela presença de um marcador cromossômico, o cromossoma Ph¹, também denominado Philadelphia. Este marcador não é encontrado, nestes pacientes, na série linfocítica ou nos fibroblastos, mas é observado nas três séries mielóides: granulocítica, eritrocítica e trombocitopoietica. Tal fato demonstra, de modo inequívoco, que a mutação atingiu a célula primitiva, indiferenciada, que dá origem a estas três diferentes séries, caracterizando a origem clonal da entidade. Os eritrócitos, plaquetas e granulócitos, da LMC, são pois originados de uma população de células indeferenciadas pluripotente patológicas, as quais tiveram origem presumivelmente em uma só célula progenitora anormal ("founder cell"). Em pacientes pancitopênicos, devido à intoxicação acidental pelo busulfan, foi possível observar uma população residual de células não portadoras do cromossoma Ph¹, isto é, normais. Com a recuperação dos pacientes, novamente surgia a população exclusivamente Ph¹. Este fato é de explicação difícil, mas Galton aventava a hipótese de que a proliferação leucêmica, autônoma, inibe, por um mecanismo de tipo realimentação negativa ("feedback"), a proliferação das células normais, sensíveis e necessitadas do estímulo normal da granulocitopoietina. As células leucêmicas seriam, pois, insensíveis a este mecanismo, e

suas descendentes maduras teriam a capacidade de inibir a proliferação das células normais, estas sim, sensíveis aos mecanismos do controle homeostático.

Observações efetuadas em pacientes não tratados, e naqueles cujos leucócitos descenderam a níveis normais devido ao tratamento com busulfan e não mais receberam tratamento até completa recaída, permitem compor a sequência de acontecimentos desencadeados pela proliferação do clon originário da célula original, portadora do cromossoma Ph¹: 1) A celularidade da medula óssea vermelha torna-se aumentada, até desaparecerem os espaços gordurosos normais; 2) A medula amarela torna-se novamente hematopoietica, e progressivamente sua celularidade aumenta, até desaparecerem também todos os espaços gordurosos; 3) O número total de leucócitos aumenta exponencialmente, e surgem mielócitos e metamielócitos no sangue periférico; há também aumento do número absoluto de basófilos; numa fase mais tardia surgem promielócitos e blastos no sangue periférico. Logo após o acréscimo de neutrófilos maduros, o número de metamielócitos e mielócitos aumenta exponencialmente e, quando a cifra periférica excede de 200.000 p/mm³, o número total de metamielócitos e mielócitos sobrepuja o dos neutrófilos em bastão e segmentados. Finalmente, quando é atingida a cifra de 500.000 células, o número de blastos excede o de neutrófilos maduros e ascende a uma taxa de 15%; 4) O baço quase sempre torna-se palpável quando a cifra leucocitária encontra-se entre 20 e 100.000; o seu aumento é progressivo e, em geral, proporcional à cifra leucocitária; 5) Nesta fase, instala-se o quadro anêmico e, então, surgem os fenômenos hipermetabólicos.

O ritmo desta progressão é variável, e estima-se que o tempo necessário para a contagem passar de 10.000 a 200.000 células p/mm³ varie de 10 meses a 2 1/2 anos.

O estudo citocinético dos casos de LMC em recaída demonstrou que a enorme massa granulocitopoietica presente

pode produzir até 150 vezes mais granulócitos que o tecido hematopoiético normal. Esta imensa produção deve-se, fundamentalmente, ao volume da massa produtora e não à sua capacidade exagerada de produção de neutrófilos, derivada de uma atividade mitótica acelerada. Esta volumosa massa hematopoiética anormal é correlacionada com a alta concentração sérica de vitamina B12, encontrada nestes casos.

História natural da doença — esta pode ser dividida em duas fases: a primeira poderia ser denominada “*benigna*”, de duração relativamente longa e de controle terapêutico relativamente eficiente, à qual sucede uma fase “*maligna*”, de evolução breve e de controle terapêutico precário.

Fase benigna — esta fase corresponde, na comparação de Galton, ao comportamento de um “tumor com desvio mínimo da normalidade”, na qual a estrutura e o funcionamento do tecido neoplásico são essencialmente semelhantes aos do tecido normal, do qual se origina. Assim, no caso da LMC, o tecido neoformado usurpa as funções do tecido mielóide normal e supre a periferia de granulócitos, eritrócitos e plaquetas. A principal anormalidade estrutural é a presença do cromossoma Ph¹ em todas estas células mielóides, e a principal anormalidade funcional é a independência deste tecido em relação aos mecanismos homeostáticos, que regulam de modo adequado o volume total da massa mielóide necessária ao organismo. A presença do cromossoma Ph¹ cria uma situação *geneticamente instável*, e as células filhas vão progressivamente apresentando novos defeitos cromosomiais os quais, por sua vez, podem conferir vantagens adicionais à proliferação destes novos clones, progressivamente mais anormais. Este contínuo desequilíbrio citogenético termina, em prazo variável, substituindo as células iniciais anormais, mas funcionalmente adequadas, por células inteiramente anaplásicas, dando início à fase “*maligna*” da doença.

Fase maligna — a mais característica manifestação desta fase terminal é a denominada *crise blástica*. É uma fase rapidamente progressiva, de evolução grave e rapidamente letal, na qual emergiu um clono de células blásticas, com um tempo de duplicação muito rápido. Estas células invadem em prazo curto toda a medula óssea, substituindo as células Ph¹ funcionantes e determinando, em pouco tempo, uma grave insuficiência medular, traduzida no sangue periférico por trombocitopenia, granulocitopenia e anemia, geralmente nesta ordem de aparecimento. Simultaneamente, estas células blásticas, altamente dismórficas, invadem o sangue periférico, conferindo uma configuração leucêmica aguda e determinam uma rápida expansão do baço e do fígado e, por vezes, infiltrações de outras estruturas, como o sistema nervoso ou a pele.

Manifestações clínicas — durante a fase benigna, a exteriorização clínica da LMC é representada, essencialmente, pelo achado de uma esplenomegalia em um paciente anêmico. Esta esplenomegalia é quase sempre bem marcada, atingindo muitas vezes a cicatriz umbelical. (Plancha XVI, Fig. 1) Há alguns anos era mesmo comum o paciente vir à consulta com esplenomegalia maciça, atingindo até a fossa ilíaca, fato este observado muito raramente. A consistência é sempre aumentada, embora não seja extremamente dura. A superfície é regular e quase sempre palpa-se a chanfradura esplênica. Em alguns casos, sobretudo quando a cifra leucocitária encontra-se abaixo de 30.000 a 50.000, o baço pode não ser palpável e encontrar-se apenas maciez à percussão do espaço de Traube, o que pode nem mesmo ocorrer em alguns casos excepcionais. Nos pacientes em que a esplenomegalia é suficientemente marcada, quase sempre observa-se, também, um certo grau de hepatomegalia, de consistência própria. Mas raramente, na fase benigna da LMC, é encontrado um aumento importante deste órgão. Por vezes, também são observados

fenômenos hipermetabólicos, como febre moderada e sudorese noturna, tais fatos denotando, em geral, um diagnóstico tardio da condição. O emagrecimento também não é acentuado, com exceção dos casos que apresentam anorexia por dispepsia pós-prandial, com sensação de plenitude ou síndrome de refluxo, ocasionados pela compressão do baço (e por vezes também do fígado) sobre o estômago. Esta queixa constitui, em alguns casos, o primeiro e o mais importante sintoma do paciente. Em um certo número de casos, a queixa inicial é representada pelo achado da esplenomegalia pelo próprio paciente, o mais das vezes durante o banho. Também, em um número não desprezível de casos, a LMC é encontrada de modo fortuito, durante um exame hematológico de rotina ou de um exame clínico efetuado por uma condição associada benigna como, por exemplo, um estado gripal.

Durante toda a evolução da fase benigna, com a correta intervenção terapêutica, o paciente persiste praticamente assintomático ou oligossintomático. Entretanto, e em geral de modo brusco, instala-se uma sintomatologia aguda, muitas vezes traduzida por febre elevada e dor na região esplênica. Por vezes esta sintomatologia aguda é precedida por alguns sintomas e sinais menos nítidos, mas de mau prognóstico, como a acentuação da anemia ou a queda progressiva das plaquetas. Igualmente, o aparecimento de adenomegalias constitui um sinal ominoso, que precede em prazo mais ou menos curto o advento da crise blástica. O paciente também pode relatar o aparecimento de dores ósseas, que podem ser provocadas com facilidade pela compressão dos locais atingidos, como o esterno e o gradil costal. Algumas vezes é possível demonstrar, radiologicamente, a existência de lesões osteolíticas. Nesta fase também é possível encontrar, excepcionalmente, hipercalcemia e calciúria, o que contribui para o estado nauseoso do paciente, já dispéptico devido à expansão esplênica. Também pode-se observar, na fase pré-blástica, o apareci-

mento de infiltrações cutâneas de tipo nodular ou difuso. A fase maligna, inteiramente instalada, caracteriza-se pela presença de grave anemia, manifestações purpúricas mais ou menos prevalentes, dores ósseas espontâneas ou provocadas, grande esplenomegalia dolorosa, fígado também aumentado e doloroso, em paciente febril e com estado geral gravemente comprometido. Muitas vezes, quando o paciente é visto pela primeira vez nesta situação, o diagnóstico de leucemia mielóide aguda pode ser proposto; entretanto, a existência de uma grande esplenomegalia postula pelo diagnóstico correto de crise blástica de leucemia mielóide crônica. Esta situação clínica insólita é devida tanto ao fato do paciente não procurar assistência médica durante a fase "benigna" da evolução da doença (como pode ser observado em indivíduos de baixo nível sócio-econômico), quanto pela própria evolução desta fase inicial, que pode, de fato, ter sido tão benigna que não determinou sintomatologia que alarmasse o paciente e o fizesse procurar cuidados médicos, embora esta seja uma ocorrência excepcionalmente rara.

Achados hematológicos — na fase "benigna, no momento do diagnóstico, a maioria dos casos de LMC crônica apresenta um quadro hematológico bastante típico (Plancha "J"). O número de leucócitos, em geral, oscila de 50.000 a 300.000, com predomínio absoluto de neutrófilos, em todas as suas fases de maturação, havendo contudo, um predomínio nítido das formas mais maduras, e escalonamento progressivo, desde as formas blásticas até às segmentadas (Plancha XVI - Fig. 2). O número de mieloblastos e promielócitos varia conforme a cifra numérica no momento em que o caso é diagnosticado: quando esta é baixa, em torno de 50.000, raramente atinge mais de 5%; quando o caso já é visto em fases mais avançadas, com 200.000 ou mais leucócitos, encontra-se, em geral, 10 a 15% de mieloblastos e de promielócitos. A anemia também é proporcional

à fase do diagnóstico: pode ser mínima nos casos diagnosticados precocemente e e acentuada nos diagnosticados tardiamente: em geral, quando o paciente apresenta cerca de 200.000 — 300.000 células, a hemoglobina encontra-se em torno de 6 a 8 gramas. O número de plaquetas é quase sempre elevado, em torno de 500.000 a 800.000. Raramente cifras mais altas, em níveis trombocitêmicos, podem ser observadas. A presença de uma trombocitopenia, na fase inicial na LMC, constitui sinal de mau prognóstico evolutivo, como será discutido no tópico respectivo. Ao exame citomorfológico, os leucócitos pouco diferem dos normais, podendo no máximo ser encontrado um moderado grau de assincronismo de maturação núcleo-citoplasmático. Os eritrócitos apresentam morfologia caracteristicamente conservada, somente observado um grau mínimo de anisocitose. Raramente são vistos eritroblastos em circulação e, mesmo assim, em número pouco elevado. As plaquetas podem apresentar um certo grau de dismorfia, sobretudo com tendência ao aparecimento de macroplaquetas. Raramente, porém, são observados fragmentos de megacariócitos em circulação. Um dado de valor diagnóstico importante, sobretudo nos casos com pequeno grau de leucocitose, é a presença quase sempre constante de um certo grau de basofilia, relativa e absoluta, que em certos casos pode ser muito acentuada. Como a basofilia não é vista em outras condições patológicas, este dado pode ser útil para o diagnóstico destas formas menos claras de LMC.

A confirmação diagnóstica hematológica da LMC pode ser corroborada pela coloração da fosfatase alcalina dos neutrófilos, que demonstra um escore muito baixo na LMC. A cifra normal deve ser determinada em cada laboratório e, desta forma, estabelecer um padrão para poder compará-lo com as alterações patológicas encontradas. Entretanto, em raros casos de LMC com Ph¹ foram observados escores elevados de fosfatase alcalina (Galton).

A medula óssea apresenta, como

achado constante, a hiperplasia celular. Em geral, observa-se uma intensa hiperplasia granulocitopoiética, com presença de um número mais ou menos importante de células semi-maturas, ao nível mielocitário. Há também, quase sempre, uma grande hiperplasia megacariocítica, com células ativamente produtoras de plaquetas. O tecido eritropoiético, pelo contrário, apresenta-se em geral deprimido, como que afogado pela enorme massa celular granulocítica presente. Por vezes são encontrados macrófagos contendo leucócitos parcialmente digeridos; estas células às vezes, podem assumir um aspecto que lembra as células de Gaucher.

A pesquisa de cromosoma *Philadelphia* pode e deve ser efetuada com material de procedência medular, preferindo-se este ao material do sangue periférico. Células mielóides em mitose são encontradas em preparações diretas aspiradas da medula óssea, mesmo quando o paciente apresenta cifras leucocitárias pouco elevadas no sangue periférico. Este não se presta para este tipo de demonstração direta, pois necessita ser colocado em cultura por cerca de 72 horas. Estas células dividem-se em cultura na ausência de agentes mitogênicos, ao contrário dos linfócitos. (Figura 16.1)

Outros achados laboratoriais — o nível sérico de *vitamina B12* na LMC é muito elevado, principalmente ligada a uma das proteínas que transporta a cianocobalamina, a transcobalamina I. Esta proteína é produzida pelo tecido granulocitopoiético e seu aumento reflete de modo fiel o volume deste tecido. Por isto, cifras igualmente elevadas, embora em níveis mais modestos, podem ser encontradas em outras condições com expansão do tecido granulocitopoiético, como a mieloesclerose e a policitemia vera.

Enquanto o nível de *vitamina B12* conjugada reflete a massa do tecido granulocitopoiético presente, a concentração de *lisosimas* do soro reflete o ritmo de renovação total granulocítica ("total granulocyte turnover rate"). Tem sido demonstrado que em casos típicos de

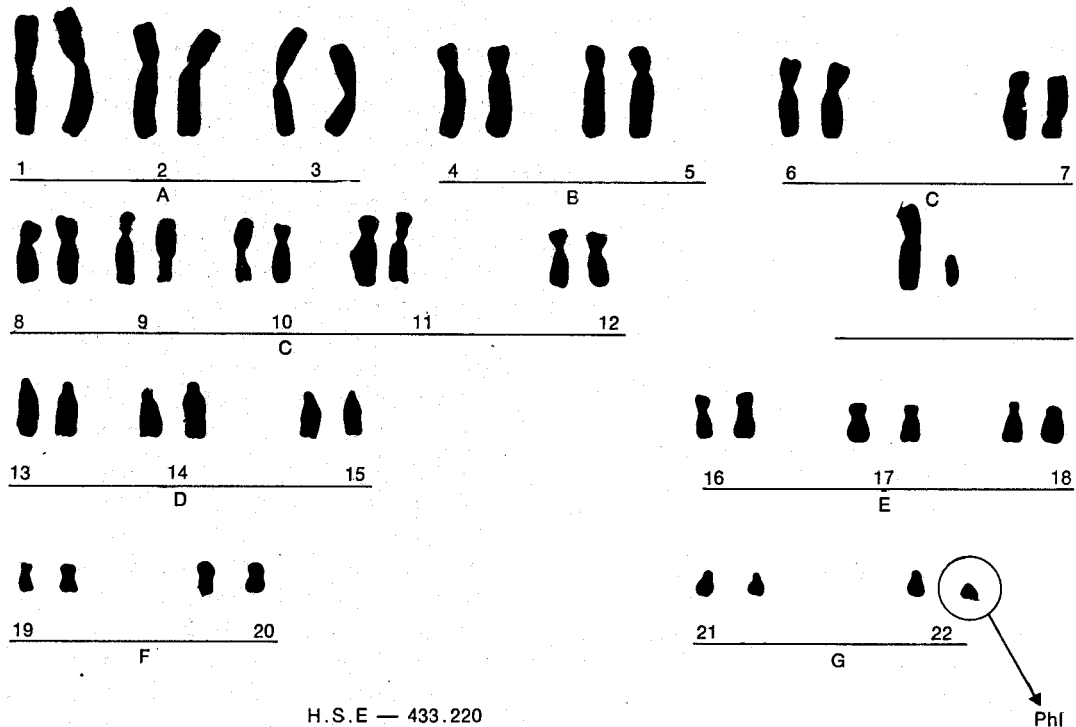


Figura 16.1 — Cariotipo de paciente portador de leucemia mielóide crônica: 46, XY, 22 q — . Um dos membros do par 22 apresenta deleção de seus braços longos (cromossoma Ph 1). Caso do HSE, estudado pelo Dr. Gerson Carakusansky.

LMC a concentração de lisosimas é desproporcionalmente pouco elevada em relação ao número de leucócitos encontrado, o que exprime um “turnover” granulocítico pouco aumentado na LMC.

O nível de *histamina* nos pacientes portadores de LMC é, em geral, elevado tanto no plasma como nos leucócitos. Isto tem sido utilizado para explicar a ocorrência de fenômenos como o prurido, a úlcera péptica e a asma, por vezes encontrados nestes pacientes. (Gilbert e cols.)

O nível de *ácido úrico* é, geralmente, moderadamente elevado no plasma e quase sempre aumentado na urina. Entretanto, os níveis não são em geral tão elevados como os encontrados em outras condições hematológicas e raramente observa-se a nefropatia gotosa.

Diagnóstico e diagnóstico diferencial — o diagnóstico de um caso de leucemia mielóide crônica típica, completamente

instalada, não oferece maiores dificuldades. A presença de esplenomegalia marcada, associada ao quadro hematológico característico, permite efetuar o diagnóstico, o qual é confirmado pela demonstração de um escore baixo de fosfatase alcalina nos leucócitos. Sempre que possível, também, deve ser efetuado o estudo citogenético, para demonstração do cromossoma Ph¹. De posse de todos estes dados, deve-se iniciar o tratamento do caso.

Entretanto, em um certo número de casos podem surgir dificuldades diagnósticas. Talvez a mais comum refira-se a pacientes com cifras pouco elevadas de leucócitos como, por exemplo, de 15.000 a 20.000. Nestes casos, o mais das vezes, o exame clínico é irrelevante, e o paciente não apresenta queixas que possam ser atribuídas ao problema hematológico. Nesta situação, a demonstração de um escore baixo de fosfatase alcalina e a presença do cromossoma Ph¹, são essenciais

para estabelecer o diagnóstico leucêmico da condição. Entretanto, a negatividade destes dados não exclui de modo absoluto a possibilidade de leucemia.

As formas atípicas de LMC, com ausência de anomalia cromossômica demonstrável por estudo citogenético, geralmente apresentam problemas diagnósticos de solução difícil. Estes casos representam cerca de 10 a 15% de todos os pacientes portadores de LMC nas diferentes séries estatísticas. Alguns deles em nada diferem da forma clássica, cromossoma Ph¹ positiva, da leucemia mielóide crônica. Sua apresentação clínica, evolução e resposta terapêutica, são inteiramente semelhantes aos casos comumente vistos e não oferecem problemas particulares. Um outro grupo, de apresentação menos típica, não é realmente de portadores de LMC e sim de *leucemia mielóide juvenil*. É geralmente observada em crianças com menos de três anos, mas excepcionalmente pode ser observada em períodos etários mais avançados. Trata-se de uma entidade completamente distinta, tanto em seu quadro clínico como na resposta ao tratamento, e parece ter origem numa progênie fetal de células indiferenciadas pluripotentes. Finalmente, outros casos de leucemias mielóides representam formas atípicas em adultos de difícil classificação, possivelmente devidas a modificações cromossômicas menores, não demonstráveis pelos métodos óticos atuais. Estes casos apresentam cifras leucocitárias em geral menos elevadas, às vezes abaixo de 50.000 células, e muitas vezes o baço não se encontra aumentado e, com frequência, podem ser encontradas adenomegalias. O estudo do sangue periférico demonstra, não raramente, a presença de neutrófilos agranulares e com anomalias do tipo Pelger, cifra de fosfatase alcalina elevada e um número absoluto de basófilos dentro de valores normais. Raramente há trombocitose e por vezes há mesmo trombocitopenia (Ezdinli e cols.).

Igualmente é necessário abordar o problema das "reações leucemóides" vistas ocasionalmente em processos sépticos

graves. Na maioria dos casos a semelhança com a LMC é apenas superficial, derivada unicamente da contagem elevada de leucócitos no sangue periférico. O exame clínico não revela a esplenomegalia habitualmente observada na leucemia mielóide crônica e, se esta existe, relacionada com a sepsis, é de pequena dimensão e de consistência branda, com palpação o mais das vezes difícil. O aspecto hematológico revela a presença de desvio até mielócitos, sendo excepcional a presença de promielócitos e praticamente inexistente o achado de mieloblastos. Os granulócitos apresentam degenerações próprias dos processos sépticos, como granulações tóxicas, vacúolos e corpúsculos de Döhle. Quase sempre coexiste, quando o processo foi determinado por infecção por germe gram-negativo, a presença de trombocitopenia moderada. Em resumo, na maioria dos casos de reação leucemóide, a presença dominante no quadro clínico da infecção, associada a estes achados hematológicos, não oferece maiores dificuldades diagnósticas.

Raramente outras condições mieloproliferativas oferecem dificuldades diagnósticas com a LMC. A *metaplasia mielóide agnogênica* apresenta um quadro periférico leucemóide, com presença, por vezes, de um número até elevado de granulócitos em todas suas fases de maturação, inclusive mesmo mieloblastos. Apresenta, porém, um grau acentuado de eritroblastemia, não visto na LMC, e também um grau muito acentuado de anisopoiquilocitose, com presença de formas bizarras de eritrócitos, sobretudo em forma de lágrima. Há também quase sempre um nível importante de trombocitose, que pode atingir cifras somente encontradas na trombocitemia, de 1 milhão ou mais de plaquetas. A punção da medula óssea é em geral branca, ou obtém-se escasso material celular. A biópsia com agulha de Jamshidi ou similar demonstra a fibrose ou esclerose medular característica da condição (Plancha I, Fig. 3). Em um número apreciável de casos é possível, radiologicamente, de-

monstrar a presença de osteosclerose. A biópsia também demonstra focos de metaplasia mielóide, geralmente peri-portais. Todos estes dados serão discutidos com minúcia no próximo capítulo. O estudo citogenético da metaplasia mielóide não demonstra a presença de cromossoma Philadelphia e a fosfatase alcalina, em geral, dá escores muito elevados. Todavia, quando se analisa uma leucemia mielóide crônica em sua fase terminal, pode ocorrer um grau acentuado de fibrose medular e o diagnóstico diferencial com a metaplasia mielóide tornar-se particularmente difícil, sobretudo naqueles casos em que a fase leucêmica não foi diagnosticada.

Também a *policitemia vera* pode apresentar uma forma denominada leucótica, na qual há um grau acentuado de leucocitose, com desvio para a esquerda, inclusive atingindo o nível de mielócitos e promielócitos. Também coexiste neste caso, um grau acentuado de trombocitemia. Porém, o nível elevado dos eritrócitos, ao par da inexistência do cromossoma Ph¹ e a reação da fosfatase alcalina, com escore elevado, permitem em geral efetuar o diagnóstico da condição sem maiores dificuldades. A existência de mielofibrose na fase final da policitemia vera também representa um problema adicional no diagnóstico diferencial com a leucemia mielóide crônica. Entretanto, o problema do diagnóstico diferencial desta mielofibrose é mais com a metaplasia mielóide agnogênica, do que mesmo com a LMC em fase fibrótica terminal.

Curso clínico e prognóstico da LMC — existem poucos dados sobre pacientes portadores de LMC crônica não tratados. A série estudada por Minot, em 1924, revelou uma sobrevida de 2,4 anos, desde o começo dos sintomas, em um grupo de 52 pacientes não tratados. Muitos dos pacientes sobreviviam em condições de quase total invalidez, com grande esplenomegalia e acentuada anemia e, sem dúvida, vários faleciam antes da transformação blástica. Infelizmente, como será discutido, o tratamento atualmente dis-

ponível somente aumentou esta média em 1 ano. Todavia, a morbidade da doença ficou muito reduzida durante a fase crônica. O tratamento foi muito eficiente sob este aspecto, fazendo desaparecer a esplenomegalia e a anemia, mas não impediu o aparecimento da *crise blástica*. Neste aspecto, a curva de sobrevida dos pacientes tratados e não tratados em nada difere: à medida que o tempo passa, aumenta o risco do paciente falecer em crise blástica. Um certo número de pacientes, entretanto, não evolui para a franca crise blástica, mas sim para um quadro de resistência terapêutica, com esplenomegalia maciça e fibrose medular. Devido a este fato, muitos pesquisadores preferem a denominação desta fase terminal da LMC como "*fase de metamorfose*", à designação mais comumente aceita de "crise blástica" (Spiers, Gunz e Baikie)). Esta fase foi descrita admiravelmente por J. Bernard e cols. e caracteriza-se pela resistência ao tratamento até então efetivo, aumento do mau estar, piroxia sem infecção demonstrável, aumento rápido da esplenomegalia e aparecimento de adenomegalias e de tumores mielóides extra-medulares. A contagem leucocitária sobe ou cai de modo inexplicável, com predomínio de formas menos maduras. Por vezes, surge monocitose ou presença de mielócitos gigantes. Quase sempre estabelece-se uma trombocitopenia marcada. A medula exibe uma prevalência de blastos, mas muitas vezes a punção é branca. A biópsia então demonstra um grau acentuado de fibrose medular. Esta metamorfose, como já foi dita, é correlacionada com perturbações citogenéticas progressivas, características da entidade.

São *fatores prognósticos* de uma agudização, ou de uma metamorfose precoce, os seguintes dados: 1) a ausência de cromossoma Ph¹: estes pacientes geralmente agudizam em prazos inferiores a 1 ano (metade dos casos); outros têm uma evolução mais alargada, mas que muito raramente atinge 4 anos: trata-se, pois, de uma população de doente heterogênea, com distribuição de sobrevida

bimodal (Ezdinli e cols.). 2) a presença de sinais clínicos hipermetabólicos (Pereira Neto). 3) trombocitopenia ao primeiro exame, que constitui um dado prognóstico negativo importante (Pereira Neto); já a trombocitose constitui um dado controvertido (Theologies, Jacquillat e cols.); 4) a presença de adenomegalias constitui sinal ominoso (Wintrobe); 5) a muramidúria, ao que tudo indica, representa um fator prognóstico negativo (Theologies); 6) a mielofibrose também constitui mau prognóstico, tendo os pacientes que exibiram este aspecto à biópsia medular sobrevivido apenas 8.8 meses (Gralnick e cols.); 7) a presença de hemoglobina fetal em cifras elevadas não constitui propriamente um fator prognóstico, mas simplesmente indica que a condição não é uma LMC e sim uma forma juvenil de leucemia mieloide, que é outra entidade, com um prognóstico particularmente grave.

Tratamento — o tratamento utilizado de 1906 a 1950 foi a radioterapia esplênica. Em 1950 foi introduzido o busulfan ("Myleran"), que tornou-se a droga mais utilizada para o tratamento desta condição. Entretanto, outras drogas podem ser igualmente eficientes, como o dibromomanitol e a hidroxauréia. Alguns pesquisadores utilizaram o ^{32}P com bons resultados. Contudo, o seu uso na LMC nunca foi tão divulgado quanto na policitemia vera.

O efeito essencial do tratamento, tanto radioterápico quanto quimioterápico, é o de reduzir a massa mieloide total do organismo. Desta forma, são abolidos os fenômenos hipermetabólicos, há redução da hepato-esplenomegalia e restauração da contagem leucocitária a níveis próximos dos normais, com correção da anemia. Cerca de 95% dos pacientes responde de um modo mais ou menos completo ao tratamento. Entretanto, deve ter-se em mente que o tratamento não determina uma remissão completa, no sentido em que o termo é aplicado às leucemias linfoblásticas, pois o que se observa na LMC é a redução da massa tu-

moral e não seu quase total desaparecimento e substituição por tecido normal, como sucede nas leucemias linfoblásticas da infância. Isto é comprovado pela presença, na massa residual medular, do cromossoma Ph^1 em toda célula em atividade mitótica, demonstrando que, embora deprimido pelo medicamento, o tecido tumoral persiste com sua anormalidade fundamental.

O busulfan (Myleran) é administrado por via oral em uma única dose diária de 0.075 a 0.15 mg/kg de peso corporal, que corresponde em geral a uma dose máxima de 10 mg diários e mínima de 4 mg diários. Doses mais elevadas podem induzir uma remissão em prazo mais curto, mas isto não apresenta qualquer vantagem real. Por isso, é melhor administrar doses menores, em torno de 4 a 6 mg por dia para um adulto de peso em torno de 60 a 70 kg. Estas doses menores demoram um pouco mais a estabelecer a remissão, mas apresentam a vantagem de determinar um número apreciavelmente menor de acidentes tóxicos do tipo aplástico. Com a administração deste citostático, há uma queda em curva exponencial dos leucócitos. Galton aconselha a construir um gráfico num papel semilogarítmico, pois, depois de estabelecido o ângulo da queda leucocitária num determinado caso, é fácil prever-se com uma precisão razoável quando deverá ser atingida a cifra leucocitária normal. Isto depende basicamente do volume da massa mieloide inicial: nos casos usuais, com a administração diária de 4 mg de busulfan, a cifra de 20.000 a 15.000 leucócitos pode ser atingida num prazo de 12 a 20 semanas. Obtida a remissão, o caso pode ser manejado de duas maneiras diferentes. A primeira técnica é manter o paciente sem tratamento, e só readministrá-lo quando houver uma recaída parcial. Ao que parece, esta técnica só deve ser administrada em casos de replicação celular muito lenta. O mais usual é utilizar-se a técnica do tratamento de manutenção, administrando uma dose diária de busulfan necessária para manter a cifra leucocitária entre 10.000 e

20.000. Em pacientes muito sensíveis, esta dose pode ser até de 6 mg por semana ou menos. Não obstante, com o passar do tempo, torna-se necessário aumentar progressivamente a dose e, geralmente, quando tem-se necessidade de 4 mg diários do medicamento para controlar o caso, é chegado o momento de substituí-lo. Neste caso, é útil passar para o dibromanitol, na dose inicial de 250 mg por dia, e posterior de 125 mg. Possivelmente, esta é a droga mais eficiente nesta situação, porém a 6-mercaptopurina também pode ser utilizada na dose diária de 1,25 mg/kg. O tratamento deve ser interrompido quando o progresso da fase maligna demonstra sua total inoperância. Nesta fase têm sido tentados numerosos protocolos, todos com resultados uniformemente negativos. Geralmente, é utilizado um dos protocolos para a leucemia mieloblástica, como, por exemplo, a associação daunomicina-arabinosideo-C ou o COAP, descritos no capítulo anterior. Entretanto, os resultados são muito precários, e raramente o paciente sobrevive mais de 6 meses após o advento da malignização.

Devido ao sofrimento causado pela esplenomegalia nesta fase final, alguns autores ingleses (Spiers, Galton) preconizam a esplenectomia precoce dos casos de LMC, tão logo é obtida a remissão após o primeiro curso de busulfan. Isto traria também a vantagem adicional de uma menor necessidade transfusional na fase terminal, pela inexistência de sequestração esplênica e também de um número maior de plaquetas em circulação, quando se instala a trombocitopenia. Um número relativamente elevado de pacientes foi submetido à cirurgia sem maiores riscos, pois a trombocitose pós-operatória é controlada por um curso pré-operatório de busulfan. A real posição da esplenectomia no tratamento da LMC e suas possíveis vantagens e desvantagens ainda depende do resultado final do estudo destes pacientes.

Devido à decepcionante demonstração da curta sobrevida média dos pacientes tratados de modo convencional que

não ultrapassa, nas diferentes estatísticas, pouco mais de 3 anos e meio, várias novas tentativas de tratamento têm sido efetuadas. Estes protocolos incluem formas cíclicas de tratamento, com vários medicamentos citostáticos, a determinação da aplasia na fase blástica incipiente com retrasplante de células da fase crônica, coletadas em nitrogêneo líquido e, finalmente, regimes de poliquimioterapia semelhantes aos utilizados na leucemia mieloblástica. Nenhum destes processos demonstrou qualquer vantagem sobre os métodos convencionais de monokuimioterapia e, pelo contrário, determinaram um número elevado de acidentes aplásticos mortais.

O busulfan, como qualquer derivado alcoilante, pode determinar aplasia da medula óssea. Esta pode ser proporcional à dose, como verifica-se em alguns casos de intoxicação acidental (Oliveira e cols.), e em pacientes tratados com doses excessivas do medicamento; ou pode surgir de modo inesperado em pacientes medicados com doses habituais e com avaliações hematológicas frequentes e corretas. Esta forma de aplasia por hipersensibilidade à droga é particularmente temível, embora seja bastante rara. Quase sempre estes casos têm uma evolução desfavorável. Por isto, alguns hematologistas, como Rundles, recomendam a adoção de outro alcoilante, como a fenil-alanina mostarda (melfalan), cujo potencial mielotóxico é sempre proporcional à dose e não determina quadros irreversíveis com a mesma facilidade que o busulfan. Além dos efeitos mielotóxicos, o busulfan pode determinar uma hiperpigmentação cutânea e até uma síndrome addinsoniana, que evolui mesmo após a interrupção da droga. Outro fenômeno tóxico ligado a este medicamento é o aparecimento do chamado "*pulmão-busulfan*", caracterizado por uma fibrose intersticial e modificações intra-alveolares que podem determinar insuficiência respiratória. Estas ocorrências são infrequentes: o autor somente observou grave pigmentação cutânea em paciente com longa evolução, a qual recebeu doses intermitentes de busulfan

por doze anos consecutivos. Outros casos, acompanhados em sua longa evolução (17 a 10 anos), não evidenciaram qualquer tipo de manifestação secundária atribuível ao busulfan.

Formas atípicas das leucemias mielóides

As formas atípicas das leucemias mielóides são bem menos frequentes que a leucemia mielóide crônica clássica, com cromosoma Philadelphia presente. Nestas formas atípicas, o estudo citogenético pode demonstrar outros tipos menos bem definidos de anomalias cromossômicas, variáveis de um caso para outro. Mas, em alguns casos, o estudo citogenético é perfeitamente normal. Das formas atípicas, a mais bem caracterizada é a *juvenil*, facilmente identificável pela demonstração da origem fetal da população celular leucêmica. Outras formas nos adultos com cromosoma Philadelphia negativo são de classificação muito difícil. A evolução destas formas atípicas é, em geral, muito mais grave do que a das formas usuais, e a resposta ao tratamento, sobretudo ao busulfan, é muito precária.

Forma juvenil — Esta doença é geralmente confinada a crianças com menos de 5 anos e tem uma apresentação clínica muito semelhante à LMC, com uma grande esplenomegalia e quadro periférico leucêmico semelhante ao das formas usualmente vistas nos adultos (Hardisty e cols.). Não é raro, entretanto, que surjam manifestações eritematosas, adeno-megalias, envolvimento articular e trombocitopenia com manifestações purpúricas, que permitem sua diferenciação clínica com a forma do adulto.

A distinção hematológica é efetuada com a dosagem da *hemoglobina fetal*, que se encontra elevada até níveis de 50%. A fosfatase alcalina dos leucócitos é usualmente baixa, e o estudo citogenético demonstra a ausência do cromosoma Ph¹.

Os casos não respondem à adminis-

tração de busulfan e devem ser tratados como leucemias agudas mieloblásticas. A resposta, em geral, é muito precária, e a evolução para o óbito processa-se em menos de um ano.

Forma do adulto — As formas atípicas de leucemia mielóide crônica do adulto já foram descritas conjuntamente com a forma clássica. O aspecto mais característico é a dissociação entre os achados do exame físico, muitas vezes representado apenas por uma modesta esplenomegalia, com os dados fornecidos pelo exame de sangue, que logo no início apresenta-se intensamente leucêmico, com um alto predomínio de formas imaturas. Contudo, as cifras totais são sempre menores que as encontradas nos casos avançados de LMC. A pesquisa de cromosoma Ph¹ é negativa, e o comportamento da fosfatase alcalina é variável. A evolução é rapidamente pejorativa, instalando-se precocemente um quadro purpúrico trombocitopênico. Em alguns casos foi demonstrada a existência de uma hemoglobina H elevada, o que sugere o envolvimento da célula pluripotente indiferenciada (Galton). Estes casos respondem de maneira precária a todos os tratamentos propostos e evoluem para o óbito em prazo sempre inferior a 2 anos.

Leucemia mielomonocítica crônica

Esta condição é definida como sendo uma leucemia que apresenta um número absoluto de monócitos acima de 2.000 por mm³ (Galton). O paciente típico encontra-se com mais de 60 anos, é intensamente pálido, e pode exibir manifestações purpúricas. O baço é discretamente aumentado. O achado hematológico característico é de um aumento absoluto e relativo de neutrófilos e monócitos. A proporção de células blásticas varia de um caso para outro. Os casos podem ser confundidos com a LMC, pois há uma certa superposição de achados hematológicos. Outros casos podem sugerir o diagnóstico de leucemia mielomonocítica aguda. Entretanto, as formas

típicas apresentam um predomínio de células maduras, que geralmente, permitem fazer o diagnóstico sem maior dificuldade. Em geral, a medula é hiper celular e contém mais promielócitos e blastos e menos monócitos do que o exame do sangue periférico faria prever. A fosfatase alcalina dos leucócitos é quase sempre subnormal. A concentração sérica e a excreção urinária de lisosimas são muito altas, sugerindo um alto "turnover" celular, não visto na LMC.

O curso da doença, se não for precipitado por um acidente hemorrágico dependente da trombocitopenia, é sub-agudo, podendo o paciente sobreviver meses ou mesmo anos. As tentativas de tratamento com busulfan, dibromanitol, mercaptopurina ou arabinosídeo-C resultam em depressão mielóide, sem qualquer efeito benéfico. Segundo Galton, também não é recomendável efetuar protocolos poliquimioterápicos, semelhantes aos da leucemia mieloblástica, nestes velhos pacientes, que podem beneficiar-se de reposição transfusional e viver uma vida relativamente confortável e longa.

Leucemia monocítica crônica

É uma entidade bastante rara. Na maioria dos casos, representa apenas uma forma de evolução sub-aguda da leucemia monocítica aguda. Todavia, são relatados casos de monocitose absoluta e relativa de longa evolução que terminam por crise blástica terminal. Muitos destes casos apresentam os aspectos hematológicos das anemias sideroblásticas.

Referências bibliográficas

- Catovsky, D. et al.: Serum lysozyme and vitamin B12 binding capacity in myeloproliferative diseases. *British Jour. of Haemat.* 21: 661, 1971.
- Ezdinli, E.Z., Sokal, J.E. Crosswhite, B.S. e Sandberg, A.A.: Philadelphia chromosome positive and negative chronic myelocytic leukemia, *Ann. Int. Med.* 22: 175, 1970.
- Ferraz, C.N., Pasqualin, R. Iazetti, A.V. e da Silva, M.P.: Leucemia mielóide crônica da infância: apresentação de quatro casos. *Rev. Bras. de Pesquisas Med. e Biol.* 7: 407, 1974.

- Galton, D.A.G.: The chronic Leukaemias. In: Hardisty, R.M. e Weatherall, D.J.: *Blood Disorders*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1974, pg. 952.
- Gunz, F. e Balkie, A.G.: *Leukemia*, Third Edition. Grune & Stratton, New York, 1974.
- Hardisty, R.M. Speed, D.E. e Till, M.: Granulocytic leukaemia in childhood. *British Jour. of Haemat.* 10: 551, 1964.
- Huguley, C.M.: Chronic Myelocytic and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer*, 30: 1583, 1972.
- Iribarren, J.M.G., Vega, L. e Arends, T.: Leucemia mielóide crônica en niños. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*, 31: 5, 1968.
- Jacquillat, Cl. et alii: Facteurs de pronostic de la leucémie myeloïde chronique (a propos de 798 observations). *Actualité Hématologiques*, Neuvième Série. Masson ed. Paris, 1975, pg. 13.
- Medical Research Councils Working Party for Therapeutic Trials in Leukaemia. Chronic Granulocytic Leukaemia. *British Med. Jour.* 1: 201, 1968.
- Minot, G.R., Buckman, T.E. e Isaacs, R.: Chronic myelogenous leukemia, age, incidence, duration, and benefits derived from treatment. *J.A.M.A.* 82: 1489, 1924.
- Oliveira, H.P., Cruz, E., Fonseca, A.S. e Medeiros, M.: Accidental ingestion of a toxic dose of Myleram by a child. *Acta Haemat.* 29: 249, 1963.
- Pereira Neto, M.: Facteurs pronostiques des leucémies myelöides chroniques. *Mémoire. Faculté de Medecinne de Paris*, 1973.
- Theologides, A.: Unfavorable signs in patients with chronic myelocytic leukemia. *Ann. Int. Med.* 76: 95, 1972.
- Whang-Peng, J., Canelos, G.P., Carbon, P.P. e Tijo, J.M.: Clinical implications of cytogenetic variants in chronic myelocytic leukemia (C.M.L.). *Blood*, 32: 755, 1968.

Leucemia linfocítica crônica

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é a forma mais comum de leucemia observada nos países ocidentais, embora tal fato ainda não tenha sido demonstrado de modo inequívoco em nosso meio (Jamra e cols.). Esta condição afeta sobretudo pacientes idosos e caracteriza-se clinicamente pelo aumento, em geral de dimensões moderadas, do baço e dos gânglios linfáticos, e pelo achado no sangue periférico de um número mais ou menos elevado de pequenos linfócitos.

Incidência — em todas as séries re-

latadas, há prevalência de indivíduos do sexo masculino, com idade superior a 60 anos. Foi possível demonstrar que sua incidência tem aumentado nos últimos anos, e provavelmente este fato é correlacionado com o aumento da população geriátrica nos países desenvolvidos, já que o diagnóstico da condição não oferece maiores dificuldades. Entretanto, em países orientais em que a sobrevida humana é semelhante à dos países ocidentais, como no Japão, a incidência da leucemia linfocítica crônica permanece muito baixa, mesmo em indivíduos idosos.

Etiologia — ao contrário de outras formas de leucemia, a LLC não apresenta qualquer correlação com a exposição à radiação. Tem sido verificado um certo grau de incidência familiar (Galton), e a frequência entre irmãos é maior do que a que se poderia esperar pelo simples acaso. Também verificou-se que a incidência de processos cancerosos da pele é mais alta nestes pacientes do que na população normal do mesmo grupo etário. É possível que a deficiência imunológica da entidade tenha algum relacionamento com esta ocorrência, pois o mesmo acometimento cutâneo foi encontrado em pacientes com outras condições, recebendo tratamento imunossupressivo. Não há qualquer evidência de etiologia viral ou por exposição a agentes químicos, no que concerne à LLC.

Patogenia — os conhecimentos de patogenia da LLC derivam de observações clínicas de pacientes não tratados e de estudos citocinéticos.

Do ponto de vista clínico, a condição evolve habitualmente com um aumento muito lento dos gânglios superficiais, palpáveis no pescoço, axilas e virilhas. Os gânglios surgem ao acaso; são de consistência branda e superfície lisa, não aderentes aos planos vizinhos, assim permanecendo por prazos às vezes muito longos. Esta evolução sugere que o modo de envolvimento não se faz por contigüidade, como em alguns linfomas. O baço geralmente só se torna palpável

quando as cadeias ganglionares já estão envolvidas, embora ocasionalmente possa ser encontrada uma esplenomegalia isolada nestes pacientes, sem o achado de adenomegalias. O ritmo da progressão é muito lento, podendo não haver modificações apreciáveis no prazo de alguns anos.

Quadro hematológico — Pode-se observar em alguns casos o aumento progressivo da contagem de linfócitos. Em geral, quando o diagnóstico é efetuado, a contagem já é elevada. O tempo necessário para que este número duplique varia de um até cinco anos, nos casos típicos da condição (Galton). Porém, após um certo tempo, a contagem torna-se estacionária e flutua em torno de uma cifra, que pode variar, de um caso para outro, de 20.000 a 400.000 células por mm³. Esta fase estacionária pode persistir por mais de uma década. (Plancha K)

Os esfregaços obtidos pela punção medular demonstram uma infiltração linfocitária maciça. Entretanto, a presença deste infiltrado não tem uma significação semelhante à observada em outras condições, como as leucemias agudas por exemplo, pois na LLC, à medida que se processa a ocupação da medula hematopoética pelos linfócitos maduros, há uma progressiva reativação da medula amarela, que torna-se hematopoética. Com isto, a hematopoiese segue um caminho centrífugo e este fato explica o aparente paradoxo de um indivíduo com um número normal de eritrócitos, granulócitos e plaquetas, e uma amostra medular totalmente invadida por linfócitos.

O estudo histológico dos gânglios mostra alterações relativamente discretas na citoarquitetura ganglionar quando as cifras de leucócitos são inferiores a 20.000. Porém, o estudo das formas avançadas já demonstra a presença de uma infiltração linfocitária maciça, com perda total da citoarquitetura ganglionar e aspecto monotonamente difuso do gânglio. O aspecto histopatológico é su-

perponível, nestes casos, ao de um linfoma linfocítico difuso de células bem diferenciadas.

Do ponto de vista *bioquímico*, os níveis de imunoglobulinas são normais nos casos incipientes mas, progressivamente, surgem hipogamaglobulinemias em mais de 50% dos casos e gamopatias monoclonais em cerca de 3 a 5% dos casos (Azar e cols.).

O *quadro geral* da LLC é o de uma doença crônica, caracterizada pelo acúmulo de linfócitos (Dameshek). Este aspecto é consistente com a hipótese de que sejam linfócitos com sobrevida muito longa, originados de um clon de lenta proliferação. Possivelmente, o acúmulo celular deve-se à incapacidade destas células de bloquear a proliferação deste clon anormal, por uma ação homeostática de contato (Galton). A persistência de um mecanismo de controle residual é muito provável, dada a existência de casos cujas cifras leucocitárias permanecem constantes, após atingir um determinado limite.

Estes aspectos fazem diferenciar a LLC das formas leucêmicas dos linfomas malignos, nas quais a manifestação leucêmica corresponde a um "derrame" periférico de células malignas. Nos linfomas há uma proliferação celular ativa. Na LLC, o que se observa é apenas um desvio mínimo da normalidade: as células que se acumulam nos gânglios medula, baço e fígado com o progredir da doença, atingem estas estruturas por via circulatória normal e delas migram e novamente retornam, como se comportam habitualmente os linfócitos recirculantes normais. Por tudo isto, não podem ser considerados como células metastáticas tumorais.

A *função medular*, como já foi dito, permanece inalterada durante longo tempo pelo progressivo deslocamento centrífugo da medula hematopoiética, com reativação da medula amarela dos ossos dos membros. A medida que a doença progride, a função medular torna-se também sobrecarregada pela existência de uma seqüestração anormal pelo

baço aumentado, e muitas vezes pela eclosão de uma anemia hemolítica. Nestes casos, instala-se uma franca insuficiência medular, pois a invasão linfocitária torna a medula totalmente incapaz de uma expansão compensadora.

Propriedades dos linfócitos na LLC

— os linfócitos da LLC são muito semelhantes aos pequenos linfócitos normais, porém são mais uniformes e raramente exibem granulações azurófilas. Apresentam grande fragilidade mecânica e numerosas células fragmentam-se durante a execução do esfregaço, conferindo o aspecto característico dos restos nucleares, denominados na literatura americana como "baskett-cells" e pelos autores alemães como manchas de Gumprecht (Plancha K). Os linfócitos não exibem nucléolos na coloração panótica, mas estes podem ser visualizados com técnicas especiais (Gillis e Baikie).

Os estudos modernos com cultura de células e formação de rosetas na presença de eritrócitos, complemento e anticorpos (*Rosetas EAC*), assim como a verificação da presença de imunoglobulinas de superfície, a não reatividade a antígenos "tímicos" e o estudo com microscopia eletrônica de varredura, permitiram classificar os linfócitos da leucemia linfocítica crônica como sendo do *tipo B*, bursa-dependentes. Estes métodos serão discutidos com mais detalhes no capítulo XIX, mas a impressão atual de todos os pesquisadores é que a LLC é constituída por uma proliferação monoclonal de linfócitos de origem B, no meio da qual convive uma população linfocitária normal residual. (Piessens e cols.; Pincus e cols.; Wilson e Nossal). A proporção destas células normais diminui à medida que a doença progride e aumenta quando é obtido o controle da doença pelo tratamento. Em 1974, Rowlands e cols. demonstraram de maneira clara, a coexistência destas subpopulações na leucemia linfocítica crônica. A população leucêmica era constituída, em 13 de 11 casos estudados, por células do tipo B. Estas células apresentavam, em suas

superfícies, imunoglobulinas do tipo IgM. Ao lado destas células, foi possível demonstrar uma subpopulação de células T com características normais. O estudo citogenético destas diferentes células não demonstrou qualquer anormalidade nos linfócitos do tipo T, que ao que tudo indica representam uma população residual linfocitária imersa numa enorme massa de linfócitos B neoplásicos.

Já na leucemia linfoblástica, Tsukimoto e cols. encontraram um predomínio absoluto de linfoblastos não identificáveis ("null lymphoblasts"): em 37 pacientes apenas um apresentava linfoblastos do tipo B; 8 apresentavam do tipo T e os restantes 28 eram do tipo "nulo".

Parece também existir uma minoria de casos atípicos de LLC, principalmente no Japão, sendo estes ocasionados por linfócitos T ou sem marcadores ("null cells") — (Piessens, dados não publicados). Estes casos, em geral, apresentam uma grande esplenomegalia, o sangue periférico é constituído principalmente por "prolinfócitos", e a evolução é, geralmente, grave. Possivelmente não correspondem realmente à LLC e sim às formas leucêmicas de linfomas originários de células T.

Os linfócitos de origem B da leucemia linfocítica crônica clássica são, ao contrário de seus predecessores, imunologicamente inertes, e possivelmente sua proliferação anormal exerce um efeito bloqueador, por um mecanismo do tipo realimentação negativa, sobre a proliferação de linfócitos B normais. Com isto, os portadores de LLC apresentam uma grave deficiência imunológica relacionada com a síntese de imunoglobulinas, comparável à observada na síndrome de Bruton ou nas aves precocemente bursectomizadas. Todos estes fatos permitem a Dameshek definir a leucemia linfocítica crônica como uma "doença acumulativa de linfócitos incompetentes".

Esta deficiência de síntese de imunoglobulinas é um dos fatores determinantes da alta incidência de infecções

nos pacientes portadores de LLC. As infecções que incidem nestes pacientes são semelhantes às encontradas nos pacientes com mieloma múltiplo (Twomey), o que se explica devido à origem comum de ambas neoplasias, o linfócito B. Nisto diferem das infecções encontradas nos linfomas, especialmente na doença de Hodgkin, em que a imunidade é mais comprometida em seu setor celular, T-dependente. Assim, Twomey, em 53 pacientes hospitalizados por LLC, observou 26 casos de infecções por *Pneumococcus*, 10 casos por *Stafilococcus*, 13 casos por *E. coli* e 6 casos por *Pseudomonas*. A incidência de herpes zoster foi de apenas 4 casos e de monilíase de 2 casos. A mortalidade foi especialmente alta nos pacientes afetados por *Pseudomonas*. As localizações prevalentes das infecções foram: pulmonar (36/53), urinárias (13/53) e cutâneas (14/53). Estes pacientes não devem ser vacinados com vacinas antivariólicas, pois podem desenvolver com facilidade a forma gangrenosa da vacina (Galton). Além destas infecções, relacionadas com a própria deficiência de imunoglobulinas, estes pacientes, quando longamente tratados, podem desenvolver outras deficiências imunológicas, relacionadas com a imunossupressão medicamentosa.

Aspectos clínicos

O diagnóstico da LLC é efetuado casualmente em um número apreciável de casos, seja pela realização de um exame em pré-operatório de cirurgia comum à fase geriátrica, como a prostatectomia ou por catarata, ou pelo achado de adenomegalias em exame clínico por condição associada. Por vezes o próprio paciente nota a existência de adenomegalias ou, sabendo-se portador das mesmas há muitos anos, verifica que começaram a aumentar de tamanho. Outros enfermos (em torno de 50% nas diferentes estatísticas), procuram o médico por queixas realmente relacionadas com a LLC. Destas, a mais comum é o empalidecimento com o aparecimento de sintoma-

tologia anêmica, principalmente dispnéia de esforço. Um pequeno número dos pacientes vêm a consulta com massas ganglionares efetivamente volumosas, e outros comparecem já com queixas hipiermetabólicas, como emagrecimento, sudorese noturna e febrícula. Um grupo menos numeroso, vem referindo prurido e outros iniciam o quadro clínico por lesões cutâneas.

O *exame físico* pode, em um número apreciável de pacientes, cuja LLC foi descoberta por um exame hematológico de rotina, nada revelar. Em outros pacientes, representando cerca de 1/3 dos portadores de LLC, o único achado é o de adenomegalias de distribuição variada. Em uma minoria, o único achado físico é representado pelo aumento, em geral de dimensões modestas, do baço. Um aspecto particular das adenomegalias da LLC é sua distribuição simétrica, com gânglios móveis, de consistência elástica. A presença de massas ganglionares volumosas, de característica assimétrica, favorece mais o diagnóstico de linfoma.

Diagnóstico e diagnóstico diferencial

O *estudo hematológico* destes pacientes demonstra a presença de um número elevado de linfócitos, relativo e absoluto, que pode variar, no geral, de 20.000 a 200.000, quando o doente é visto pela primeira vez. (Plancha XVI-Figura 3) Os linfócitos são quase todos pequenos, uniformes, com escasso citoplasma e sem granulações azurófilas. (Plancha K) Também podem ser encontradas células linfóides com características menos maduras como, por exemplo, núcleo com rede cromatinica delicada com nucléolos, mas em proporção que raramente ultrapassa 5% dos linfócitos. A medula óssea demonstra presença maciça de linfócitos nos esfregaços, o que é confirmado pela biópsia com agulha de Jamshidi: ausência de espaços gordurosos, presença de grande celularidade, constituída quase que exclusivamente por pequenos linfócitos. Como já foi explicado, isto representa um aspecto próprio do comportamento biológico desta

condição, na qual a medula hematopoiética é deslocada progressivamente para os ossos periféricos. A histopatologia dos gânglios demonstra também o abarrotamento com pequenos linfócitos e a perda da estrutura normal ganglionar, conferindo um aspecto que superpõe-se ao dos linfomas linfocíticos difusos bem diferenciados.

Geralmente, o diagnóstico da LLC não oferece qualquer dificuldade e é efetuado pelo simples exame morfológico do sangue periférico. Somente nos casos em que a cifra linfocitária é pouco elevada, este diagnóstico pode ser difícil. Segundo Galton, pode-se considerar um caso como suspeito de ser portador de LLC quando o número de linfócitos atinge 5.000 por mm³, com a presença de numerosos restos nucleares nas preparações, e o exame da medula óssea revela mais de 25% de linfócitos. Um dado complementar importante é o achado, no exame físico, de adenomegalias difusamente aumentadas, embora de dimensões mínimas. Mas, quando o paciente apresenta estas cifras, o mais habitual é que não se encontre ainda expansão ganglionar. Por tudo isto, estes casos devem ficar em observação, nada sendo relatado aos pacientes, para que não se crie alarma totalmente desnecessário. A evolução, por vezes muito lenta, poderá ou não confirmar a suspeita, já que não existe qualquer método de diagnóstico precoce.

Outro problema igualmente difícil é representado pelo paciente com linfocitose modesta e presença de gânglios relativamente volumosos. Nestes casos, a biópsia e a medula óssea constituem a chave do diagnóstico. Em presença de um diagnóstico histopatológico sugestivo de linfoma linfocítico difuso de células bem diferenciadas, o achado de uma medula já bastante infiltrada sugere mais LLC do que mesmo linfoma (Galton). Nestes casos, a evolução (não tratada) revelará um aumento rápido da linfocitose sangüínea. Já nos linfomas linfocíticos, a evolução será feita mais no sentido dos aumentos viscerais, persistindo em geral a invasão sangüínea em níveis

baixos. Como pode ser visto, esta decisão tem muito de arbitrária, e muitas vezes é indispensável iniciar o tratamento do caso, sendo impossível e mesmo não aconselhável esperar pela definição proveniente da evolução. Fica, entretanto, como regra geral, que a presença de uma medula óssea normal é mais indicativa do diagnóstico de linfoma nos casos com os achados descritos, como é óbvio.

A forma leucêmica da doença de Waldenström pode ser diferenciada pela realização do teste de Sia (colocação de uma gota de soro em um provete com água destilada, havendo formação de uma nuvem branca, resultante da precipitação da macroglobulina) e pela eletroforese das proteínas. O citologista experimentado já pode levantar a suspeita da condição pelo simples exame do esfregaço sangüíneo, pois os linfócitos apresentam-se pleomórficos na doença de Waldenström, muitos com morfologia plasmocitóide, e pela presença de "rouleaux" eritrocitário. O esfregaço, muitas vezes, também apresenta um fundo rosa claro, resultante da coloração da proteína plasmática. O estudo das imunoglobulinas, com as técnicas adequadas, confirmará o diagnóstico.

Curso, complicações e prognóstico

A evolução da LLC é extremamente variável, e muito dos pacientes idosos, que representam a imensa maioria da população afetada pela condição, falecem devido às complicações patológicas comuns à idade avançada, especialmente as cardiovasculares. Nestas situações pouco pode ser atribuído à LLC no desfecho do quadro clínico terminal. Já os pacientes nos quais a LLC surge em idade mais precoce, os mesmos podem sucumbir devido à própria evolução da leucemia.

Classicamente, como Dameshek, distinguem-se duas formas clínicas da LLC: uma "quiescente" ou "benigna" e uma "ativa" ou "agressiva". Este tipo de caracterização é baseado unicamente na evolução clínica do caso (Rubin e Da-

vis). Contudo, alguns fatores podem fazer prever, no momento do primeiro exame, qual será o tipo de evolução do paciente. São sinais de mau prognóstico (Rain e cols.): 1) volume grande das organomegalias; 2) linfocitose sangüínea muito elevada os pacientes com sobrevida acima de 4 anos sempre apresentaram linfocitose abaixo de 32.000 por mm³ ao primeiro exame, na casuística destes autores; 3) a presença de anemia e de trombocitopenia. Já a presença da infiltração medular maciça e a existência de disglobulinemias não parecem ter influência prognóstica importante.

Os pacientes com a forma "benigna" da LLC são, em geral, indivíduos idosos cuja doença é descoberta fortuitamente, e cujo exame clínico nada revela pertinente à hemopatia ou apenas exibe um grau mínimo de aumento ganglionar difuso. As contagens linfocitárias são estacionárias após meses e anos, e os pacientes de nada se queixam que possa ser atribuído à enfermidade.

Já a forma "agressiva" surge com mais frequência em indivíduos mais jovens, em torno de 50 anos, e os pacientes exibem um aumento progressivo das organomegalias e da linfocitose sangüínea, com o aparecimento gradual de anemia. Esta modalidade e a anteriormente descrita parecem constituir parâmetros extremos de um espectro clínico contínuo, pois as curvas de sobrevida não demonstram um tipo de configuração bimodal que evidencie a existência de duas populações distintas de pacientes com LLC (Huguley).

A fase final da doença caracteriza-se pela presença de gânglios e baço quase sempre bastante aumentados, mas raramente atingindo as dimensões extremas encontradas, às vezes, em certos casos de linfomas. A massa linfocitária expande-se a tal ponto que determina praticamente a supressão da medula óssea hematopoiética, e o paciente nesta fase exibe grave anemia, com um grau mais ou menos importante de neutropenia e de trombocitopenia. A infiltração também é maciça nos demais órgãos, o que

pode ser demonstrado na necrópsia, mas não causa em geral grandes perturbações funcionais. Ocasionalmente, no entanto, podem ser vistos pacientes com insuficiência respiratória grave, conseqüente à infiltração leucêmica pulmonar ou com diarreias intratáveis, conseqüentes à proliferação linfocitária no trato digestivo. A leucemia linfocítica crônica pode infiltrar a pele e o faz com mais freqüência que as outras leucemias, assumindo características regionais ou universais. No primeiro caso, as lesões, "leucêmides", assumem as formas de nódulos cutâneos de contornos irregulares, por vezes numulares. As dimensões são extremamente variáveis e nos casos não tratados, raramente vistos hoje em dia, podem determinar graves deformações, sobretudo quando se assestam no rosto, conferindo ao mesmo aspecto leonino (Forkner). Raramente estes tumores se ulceram, sendo mais freqüente determinarem uma reação eritrodérmica associada. Em alguns casos, o paciente exibe infiltração universal eritrodérmica cutânea, a qual é, geralmente, extremamente pruriginosa. Estes pacientes são conhecidos como os "hommes rouges" de Sézary. Trata-se de uma doença rara, tendo sido descritos menos de meia centena de casos na literatura e, ao que tudo indica, parece constituir uma forma de leucemia linfóide originária de linfócitos T (Piessens). A morfologia linfocitária, nestes casos, é muito característica. O esqueleto é em geral respeitado na LLC, e as lesões osteolíticas são raras; mais comumente observa-se osteoporose com ocasionais colapsos vertebrais.

O aspecto dos linfócitos permanece inalterado durante todo o curso da doença, e o aparecimento de uma verdadeira *crise blástica* terminal é um evento extremamente raro. Ultimamente têm sido descritos casos de leucemia mieloblástica terminal nestes pacientes, o que tem sido atribuído ao efeito mutagênico dos agentes alcoilantes, utilizados no tratamento da LLC (Galton).

As alterações protéicas associadas podem assumir diferentes aspectos. A

mais comum é a existência de uma *hipogamaglobulinemia*. A dosagem das imunoglobulinas pode revelar um déficit difuso, sendo, no entanto, o mais das vezes encontrada uma deficiência isolada de IgG. A razão deste fato é obscura e já foi discutida no início deste tópico: possivelmente seria provocado por um mecanismo de bloqueio homeostático exercido pelas células anormais proliferantes sobre as células normais, imunologicamente competentes e produtoras de imunoglobulinas. Em alguns casos pode surgir, como fenômeno isolado, a presença de um *pique monoclonal de gamopatia*. Um número variável de pacientes desenvolve *anemia hemolítica auto-imune*, quase sempre com teste de Coombs positivo. O seu aparecimento não significa necessariamente que a LLC transicionou da fase "quiescente" para a "agressiva". Alguns autores (Yonet e cols.) acreditam que o uso de agentes alcoilantes possa precipitar o aparecimento desta complicação.

Em alguns pacientes também foi descrita a existência de *trombocitopenia* com um número elevado de megacariócitos medulares. Seria uma forma imunológica de púrpura trombocitopênica, tendo sido demonstrado que a sobrevida das plaquetas é encurtada.

A *sobrevida dos pacientes* é muito variável nas diferentes séries, pois depende basicamente do grupo de pacientes selecionados para o estudo. Se somente são estudados pacientes admitidos num serviço especializado para tratamento de condições hematológicas, a sobrevida será necessariamente muito curta. Se, entretanto, a análise é efetuada na população de um hospital geral, incluindo os pacientes diagnosticados casualmente e que não são com freqüência encaminhados aos cuidados do hematologista, a sobrevida será inteiramente diferente. Assim podem ser encontradas séries com uma sobrevida tão curta como 1, 1/2 ano e tão longas, como mais de 6 anos, como registra Zippin e cols. Na experiência de Galton 1% dos pacientes sobrevive 20 ou mais anos.

Tratamento

Caso existisse um método terapêutico capaz de erradicar todo o clon de células B neoplásicas da LLC, o tratamento deveria ser iniciado tão logo o diagnóstico fosse efetuado. Todavia, como tal meta ideal não foi alcançada, é indispensável que o médico tenha em mente que o tratamento disponível é somente capaz de fazer reverter à normalidade alguns dos aspectos da doença, mas não determina uma "remissão completa", no sentido que esta é empregada para o tratamento das leucemias linfoblásticas da infância. Além do mais, o tratamento torna-se ineficaz após 5 ou 10 anos de utilização, o que significa que se o tratamento foi administrado a pacientes assintomáticos, há o risco real destes tornarem-se resistentes aos medicamentos antes que os sintomas realmente comecem a surgir (Galton). É

possível, contudo, que os sintomas possam ter seu início postergado pela administração precoce na fase assintomática do tratamento e nesta esperança muitos clínicos começam a medicar o paciente precocemente. Não há qualquer prova científica do acerto desta conduta. Por outro lado, deve-se ter sempre em mente que o tratamento não restabelece a competência imunológica destes pacientes mas, pelo contrário, contribui de modo acentuado para o seu agravamento.

Por todas estas razões, é preferível inicialmente observar o paciente recém-diagnosticado, para avaliar o grau de progressividade de sua doença. Todos os dados clínicos e hematológicos devem ser cuidadosamente anotados em gráficos preparados para esta finalidade. Ao fim de um prazo variável, qualquer tendência evolutiva pejorativa poderá facilmente ser verificada pelo exame deste prontuário.

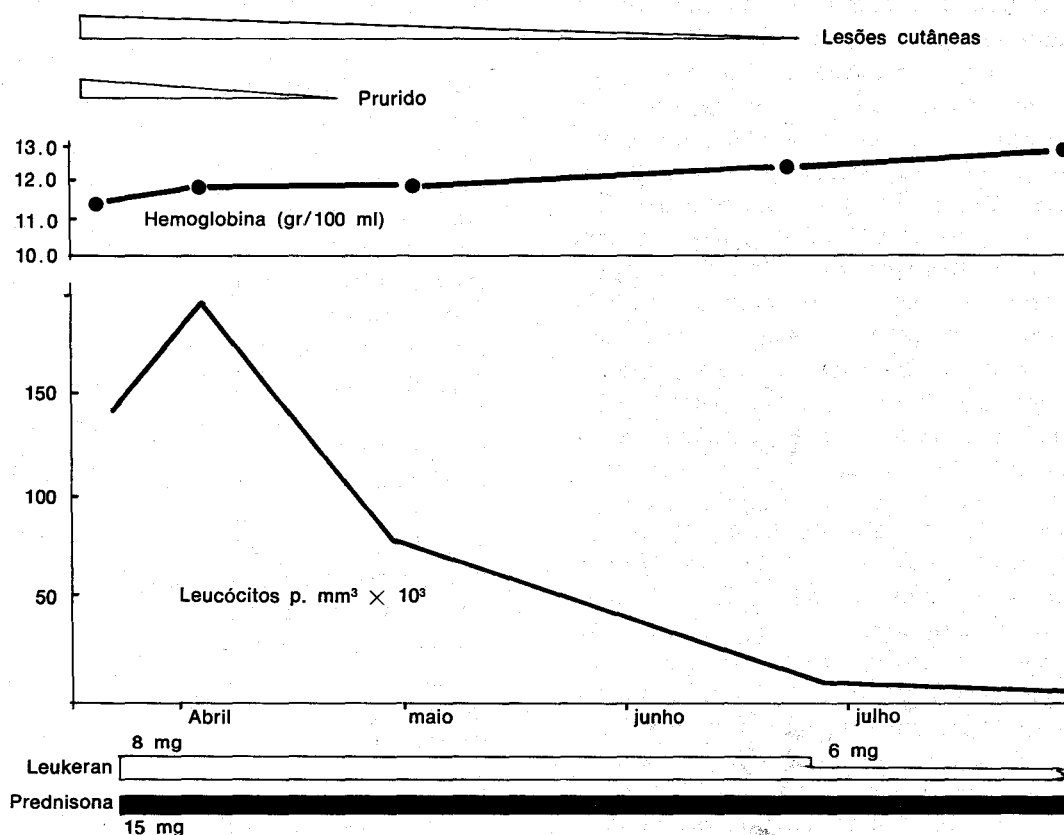


Figura 16.2 — Gráfico de evolução de leucemia linfocítica crônica tratada com Leukeran (clorambucil) e prednisona. Queda do número total de leucócitos, constituído no início por 97% de linfócitos, com correção progressiva da hemoglobina. Desaparecimento de lesões cutâneas e do prurido.

O dado mais importante a ser observado nestas verificações a intervalos regulares é o início da insuficiência medular, que não pode ser detectada pelo exame da medula óssea, mas sim pelo início da anemia. Esta, desde que não tenha sido desencadeada por uma causa associada, como a hemólise ou a perda sanguínea, exprime a instalação de uma insuficiência medular absoluta, isto é, significa que a medula não dispõe mais de tecido hematopoiético suficiente para produzir eritrócitos e que, no caso específico da LLC, não dispõe mais de qualquer espaço para poder expandir compensatoriamente esta medula, pois a cavidade medular encontra-se ocupada por linfócitos. Após o início da anemia o quadro, se não for tratado, evolui para a falência medular completa ao fim de aproximadamente um ano.

Por isto, ao menor sinal de queda dos valores eritrocitários é imprescindível iniciar o tratamento da LLC, com a administração de clorambucil (Leukeran) na dose diária de 0,15 mg/kg de peso corporal, até que a contagem leucocitária caia a níveis de 10.000 por mm³, o que costuma ocorrer ao fim de 2 meses. (Figura 16.2) O medicamento destrói os pequenos linfócitos, mas também é mielodepressor e no início do tratamento a anemia pode acentuar-se. Obtida a "limpeza" da medula óssea dos linfócitos leucêmicos, há novamente re-expansão do tecido hematopoiético normal, e o paciente entra em fase de remissão. Dois meses após o primeiro curso, Galton aconselha readministrar diariamente uma dose de 0,1 mg/kg de peso, a qual deve ser mantida indefinidamente, na dependência, é lógico de controle hematológico (Knospe e cols.). Esta dose de manutenção visa manter: 1) a contagem de linfócitos em sua cifra normal; 2) o controle das organomegalias; 3) a porcentagem de linfócitos na medula óssea abaixo de 20%. Infelizmente, porém, estas metas somente são obtidas integralmente em apenas 1/5 dos pacientes e sempre após um prazo mais ou menos largo de tratamento, não inferior

a dois anos. O medicamento, entretanto, não deve ser necessariamente administrado de modo contínuo e sim monitorizado por controles hematológicos frequentes, suspendendo ao primeiro sinal de mielodepressão citostática. Um caso só deverá ser considerado como em remissão quando for possível demonstrar por biópsia a inexistência de focos linfocitários, já que a simples punção pode fornecer resultados aparentemente normais errôneos. Como em muitos casos a tentativa de reduzir o número de linfócitos a cifras normais esbarra numa mielodepressão inaceitável, é melhor optar por uma conduta mais paliativa nestas circunstâncias, contentando-se apenas com a correção da anemia e, eventualmente, da trombocitopenia e não pretendendo reduzir a todo custo o número de linfócitos circulantes. Insistir obsessivamente na correção da linfocitose poderá custar ao paciente o preço de uma anemia aplástica, por vezes irreversível.

O tratamento pelo clorambucil determina, inicialmente, apenas a queda dos linfócitos circulantes. Somente muito mais tardiamente promove o desaparecimento das adenomegalias e da esplenomegalia. Tal fato é explicado pelo número relativamente reduzido de linfócitos existentes no sangue. Os grandes depósitos situam-se naqueles órgãos e levam, como é óbvio, mais tempo para serem eliminados. Em alguns casos, certos pacientes podem apresentar reações do tipo eritêmato-papuloso ao clorambucil. Nestes casos, deve-se empregar a ciclofosfamida, que é igualmente eficiente em promover a redução da população linfocitária anormal na LLC. Sua grande desvantagem é a possível ocorrência de cistite hemorrágica, o que pode ser prevenido pela ingestão de grandes volumes de líquidos. A dose habitual diária é de 100 mg via oral para um adulto de 60 a 70 kg.

Nos casos de pacientes que chegam ao hematologista já em franca insuficiência medular, com cifras de hemoglobina abaixo de 9 gr e de plaquetas infe-

riores a 80.000 por mm³, o tratamento deve ser iniciado com prednisona em doses diárias de 40 mg. O glicocorticoide promove uma importante linfólise e permite a recuperação da medula geralmente após quatro semanas, quando pode ser gradualmente reduzido e iniciado o clorambucil em doses diárias de 0,15 mg por kg de peso corporal. Estas doses de corticóides não são isentas de riscos em pacientes idosos, que com frequência desenvolvem diabetes esteróide ou apresentam complicações infecciosas. Portanto o máximo cuidado deve ser tomado no manuseio destes casos, mas é essencial a administração do glicocorticoide antes do clorambucil, pois a administração do citostático na presença de uma grave deficiência medular levará inevitavelmente a uma mielodepressão muitas vezes irreversível.

O advento de anemia hemolítica auto-imune responde bem à administração de glicocorticóides. Deve-se iniciar com dose diária de 40 mg de prednisona e reduzi-la o mais rápido possível, tão logo os exames hematológicos o permitam. Por vezes, esta dose inicial é insuficiente e tem-se que aumentar até doses de 100 mg diários. Cuidados especiais devem ser tomados nestas situações. O paciente depois da recuperação da anemia é controlado com a administração diária de clorambucil e a menor dose possível de glicocorticoide que mantenha sua cifra eritrocitária em nível normal.

Outras formas de tratamento são por vezes efetuadas em alguns casos particulares. Pacientes com grandes esplenomegalias são, às vezes, irradiados no local. Os resultados são satisfatórios, mas nenhuma série de pacientes tratados desta forma foi publicada, para que pudesse comparar sua eficiência com a quimioterapia. Alguns raros pacientes também foram tratados com a administração de ³²P. Johnson relata bons resultados com a irradiação corporal total, conduzida que não é seguida pela maioria dos radioterapeutas.

Uma forma extremamente original

de tratamento foi proposta por Cronkite: a irradiação extracorpórea dos linfócitos. Os resultados, contudo, não foram os esperados, possivelmente porque os linfócitos em circulação representem apenas uma parcela mínima dos linfócitos existentes em um paciente com LLC. O próprio Cronkite admite que o método atualmente deva ser reservado apenas a pacientes em sua fase inicial, pois não causa qualquer dano ao doente, e a alguns casos resistentes à quimioterapia.

A administração de soro anti-linfocitário também proporcionou resultados desapontantes, com frequentes reações alérgicas (Malchow e cols.).

Os andrógenos são uma medicação auxiliar útil na leucemia linfocítica crônica, podendo melhorar a anemia de pacientes que apresentaram uma resposta deficiente aos glicocorticóides. (Kennedy) Cuidados especiais devem ser tomados em relação a problemas associados prostáticos nos pacientes idosos.

Leucemia prolinfocítica

A leucemia prolinfocítica constitui uma variante rara da LLC encontrada sobretudo em indivíduos com mais de 60 anos. É caracterizada por grande esplenomegalia, ausência de adenomegalias e contagens leucocitárias muito elevadas, em geral acima de 400.000 células. Os linfócitos são maiores e apresentam mais citoplasma que os habitualmente vistos na LLC. O núcleo apresenta uma cromatina menos condensada e muitas vezes exibe um grande nucléolo vesicular. A célula é bem diferente dos linfoblastos da leucemia aguda e também das células leucêmicas dos linfomas linfocíticos (Galton). Estes casos respondem de modo extremamente precário aos tratamentos ensaiados, seja com radioterapia, agentes alcoilantes, antimetabólitos ou corticóides. O seu relacionamento com a LLC é controverso. Possivelmente, estes linfócitos, que não têm tendência a nidar-se nos gânglios, representam um outro tipo de população celular (Cato-vsky e cols.).

Referências bibliográficas

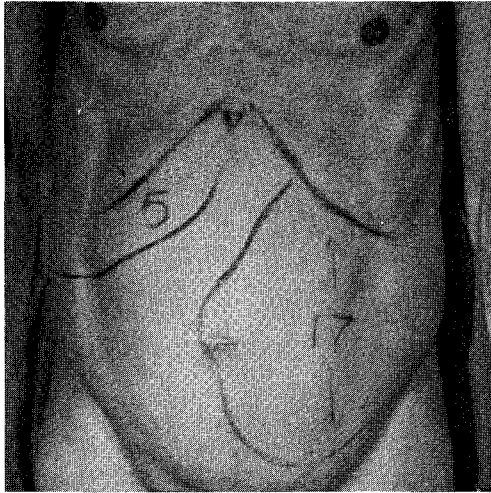
- Boggs D.R., Sofferaman, S.A.: Wintrobe, M. e Cartwright, G.E.: Factores influencing the duration of survival of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Amer. Jour. of Med.* 40: 243, 1966.
- Catovsky, D. et al.: Polymphocytic leukemia of B. and T. cell type. *Lancet* 2: 232, 1973.
- Cronkite, E.P.: Extracorporeal irradiation of blood in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. In: Ullmann, J.E. et al.: Currents concepts in the management of leukemia and lymphoma. Springer-Verlag — Berlin, 1971, pg. 67.
- Dameshek, W.: Chronic Lymphocytic Leukemia — an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes. *Blood*, 29: 566, 1967.
- Forkner, C.E.: Leukemia and allied disorders. The Macmillan Company, ed. New York, 1938.
- Gajl-Peczalska, K. et al.: B. and T. cell lymphomas. Analysis of blood and lymph nodes in 87 patients. *Am. J. Med.* 59: 674, 1975.
- Galton, D.A.G.: The chronic leukaemias. In: Hardisty, R.M. e Weatherall, J.D.: *Blood and its disorders*. Blackwell Scientific Pub. Oxford, 1974. Pg. 974.
- Huguley Jr. C.M.: Chronic myelocytic and chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 30: 1583, 1972.
- Huguley Jr. C.M.: Survey of current therapy and of problems in chronic leucemia. In: *Leukemia-Lymphoma*. A collection of paper presented at the 14th Annual Conference on Cancer, 1969. at The University ou Texas M.D. Anderson Hospital and Tumour Institute at Houston, Texas. Year Med. Pub. Chicago, 1970.
- Jamra, M., Lorenzi T.F. e Milder, R.V.: Leucemias e linfomas. Departamento Científico Centro Acadêmico Oswaldo Cruz ed. São Paulo. (115 pgs.).
- Johnson, R.E. e al.: Radiation-induced remissions in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 20: 1382, 1967.
- Kenndy, B.J.: Androgenic hormone therapy in lymphatic leukemia. *J.A.M.A.* 190: 1130, 1964.
- Knospe, W.H., Loeb. V. e Huguley Jr., C.M.: Bi-weekly chorambucil treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 33: 355, 1974.
- Malchow, H. et al.: Clinical and experimental studies concerning the effect of anti-human lymphocyte-globulin on chronic lymphocytic leukemia. *Proc. 11 of The XIIIth Congress of The International Society of Hematology*. Munich. J.F. Lehman ed. 1970. Pg. 227.
- Morgado, F., Doria G. e Kunin. S.: T. and B. cell cooperation in the immune response. M.S.S. Information Corporation ed. New York, 1973.
- Piessens, W.F. et al.: Lymphocyte surface immunoglobulins. Distribution and frequency in lymphoproliferative diseases. *New Engl. J. Med.* 288: 176, 1973.
- Pincus, S. et al.: Increased proportion of complement-receptor lymphocytes in the peripheral blood of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 40: 302, 1972.
- Preud'homme, J.L. e Seligmann, M.: Surface bound immunoglobulin as a cell marker in human lymphoproliferative diseases. *Blood* 40: 777, 1972.
- Rain, J.D., Feingold, N., Hourdard, M. e Degos L.: Prognostic de la leucémie lymphoïde chronique. *Actualités Hématologiques*, Neuvième Série. Masson ed. 1975. Pg. 26.
- Rowlands, D.T. et al.: Characterization of lymphocyte subpopulations in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 34: 1962, 1974.
- Rubin. A.D. e Davis S.: The role of the lymphocyte in producing the clinical manifestations of chronic lymphocytic leukemia. *Med. Clin. of North Amer.* 57: 463, 1973.
- Towney, J.J.: Infections complicating multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. *Arch. Intern. Med.* 132: 562, 1973.
- Tsukimoto, I., Young, K.Y. e Lampkin, B.C.: Surface markers and prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *New Engl. J. Med.* 294: 245, 1976.
- Wilson, J.D. e Nossal, G.J.V.: Identification of human B. and T. lymphocytes in normal peripheral blood and in chronic lymphocytic leukemia. *Lancet* 2: 1153, 1971.
- Yonet. H.M., Vigliano, E.M. e Horowitz H.I.: Acute hemolytic anemia associated with administration of alkylating agents: report of two cases due to cyclophosphamide and review of the literature. *Amer. Jour. of the Med. Sciences* 254: 71, 1967.
- Zippin, C. et al.: Survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 42: 367, 1973.

Plancha XVI
Leucemias crônicas

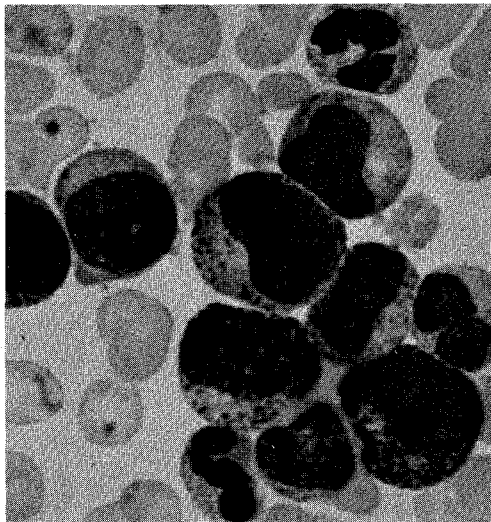
Figura 1 — Hepatomegalia moderada e esplenomegalia volumosa em paciente portador de leucemia mielóide crônica.

Figura 2 — Sangue periférico de portador de leucemia mielóide crônica: presença de mieloblasto, prómielócitos, mielócitos e formas mais maduras da série neutrófila; eritrócitos com discretas alterações citomorfológicas (Obj. 100 HI oc. 10 — Col. MGG).

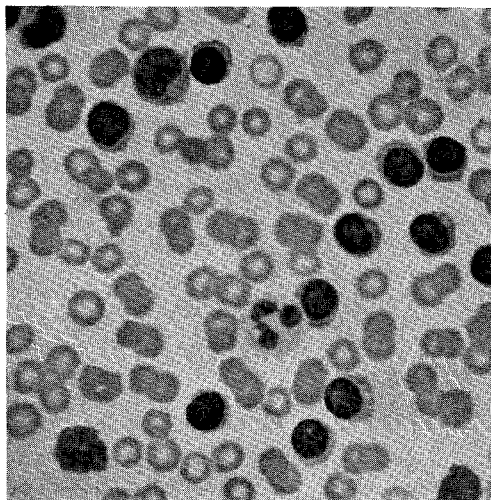
Figura 3 — Sangue periférico na leucemia linfocítica crônica: presença de linfócitos e alguns restos nucleares ("manchas de Gumprecht"); 1 polimorfonuclear e 1 monócito na preparação (Obj. 50 HI — oc. 10 — Col. MGG).



1



2



3

Capítulo XVII

Metaplasia mielóide agnogênica-Trombocitemia Hemorrágica

Dameshek, em 1951, denominou as hemopatias malignas de origem mielóide “doenças mieloproliferativas”, um conceito que foi muito útil num sentido de simplificação, numa especialidade que sempre padeceu de uma excessiva pleto- ra de termos descritivos, muitas vezes si- nônimos. Na concepção de Dameshek, estas entidades compreendiam a leuce- mia mielóide crônica, a leucemia mielo- blástica, a policitemia vera, a eritremia aguda, a metaplasia mielóide, a trombo- citemia hemorrágica e outras condições afins. Hoje em dia é preferível abando- nar, em parte, este conceito, pois enti- dades como a leucemia mielóide crônica apresentam uma modificação cromosô- mica própria, não encontrada em outras condições “mieloproliferativas”. Por sua vez, a leucose mieloblástica e a eritremia têm uma nosologia bastante bem definida, não havendo qualquer vantagem em designá-las por termos pouco precisos. São, na verdade, con- dições mieloproliferativas, mas não há qualquer utilidade em assim classi- ficá-las, sendo um termo quase tão inútil quanto a expressão “reticulose”,

aplicada às neoplasias do SRE. Porém, um pequeno grupo destas entidades apresenta um certo número de caracte- res comuns e, com freqüência, exibe eta- pas evolutivas com quadros clínicos e his- topatológicos superponíveis. Estas enti- dades são: a policitemia vera, a metapla- sia mielóide agnogênica e a trombocite- mia hemorrágica. Como salienta Wether- ley-Mein, talvez seja conveniente manter a expressão “doença mieloproliferativa” neste sentido mais estrito. No presente capítulo serão estudadas duas destas con- dições: a metaplasia mielóide agnogênica e a trombocitemia hemorrágica. A polici- temia vera foi estudada no capítulo XII.

Metaplasia mielóide agnogênica

Esta entidade foi descrita por Heuck, em 1879, e de todas as condições hema- tológicas é a que apresenta o triste re- corde do maior número de designações: osteo-esclerose, mielofibrose, osteomielo- reticulose, esplenomegalia megacariocíti- ca, leucemia mielóide atípica, metapla- sia mielóide idiopática, são algumas das 17 expressões que Silverstein coletou em

sua recente monografia sobre o assunto.

A descrição inicial da doença foi publicada em 1879, por Heuck, sob o título "Dois casos de leucemia com achados peculiares no sangue e na medula". Em 1904, Askanazy relatou um terceiro paciente. Em 1907, Assman descreveu a entidade sob o nome de anemia osteoesclerótica. Em 1914, Hirschfeld, com a clareza com que sempre abordou os problemas hematológicos, demonstrou as diferenças observadas no baço da metaplasia mielóide e da leucemia mielóide crônica. Em 1935, Hirsch descreveu o primeiro paciente com mielofibrose secundária à policitemia vera. Em 1940, Jackson, Parker e Lemon propuseram, num artigo publicado numa revista de larga divulgação, o *New England Medical Journal*, a denominação "metaplasia mielóide agnôgenica", a qual é utilizada pela literatura americana até hoje. É inútil dizer que esta, como a maioria das designações propostas, é inteiramente imprópria. Contudo, como é de uso generalizado, é conveniente, a bem da uniformidade, mantê-la.

Etiologia — muitas teorias têm sido aventadas para explicar a patogenia da metaplasia mielóide agnôgenica (MMA). A mais popular e menos comprovada é a tese de uma falha "primária" da medula, com uma hematopoiese extramedular "compensadora". Algumas teorias foram propostas admitindo a origem da fibrose medular como uma reação do mesênquima a estímulos tóxicos. Não foi possível, entretanto, comprovar a veracidade desta hipótese. Da mesma forma, não foi possível incriminar agentes hormonais ou imunológicos, processos virais ou a radiação ionizante. Igualmente, não foi possível desenvolver um modelo animal.

Fisiopatologia — no desenvolvimento ontogenético, o mesênquima constitui o tecido que dá origem à linhagem celular hematopoiética (vide capítulo I). Com o nascimento, a linhagem mielóide aloja-se exclusivamente na medula óssea, em-

bora os tecidos previamente hematopoiéticos persistam com células mesenquimatosas pluripotentes. Estas células, na ausência de um estímulo anormal, permanecem em repouso. Surgindo, porém, este estímulo anormal (que pode ser apenas o estímulo normal ampliado ou um estímulo de natureza patológica), estas células abandonam seu estado de repouso e proliferam, dando origem a uma formação hematopoiética extramedular. Tal situação é vista, por exemplo, em condições de estímulo aumentado como as anemias hemolíticas crônicas, sobretudo na infância. Por outro lado, também é vista em condições em que este estímulo normal não está aumentado, surgindo uma proliferação hematopoiética prevalentemente hêpato-esplênica. Possivelmente, este mesmo estímulo é responsável pela proliferação fibroblástica, já que as células mesenquimatosas indiferenciadas tanto podem dar origem a células hematopoiéticas, quanto a células fibroblásticas. Entretanto, a existência deste estímulo anormal é puramente hipotética. Talvez nem mesmo exista, e a proliferação celular tenha origem nas próprias células mesenquimatosas, a partir de um clon neoformado não obediente aos comandos homeostáticos, como sucede na leucemia mielóide crônica. Sob este ponto de vista, a metaplasia mielóide agnôgenica seria uma doença clonal, citoproliferativa, em que as células originadas do clon neoformado dariam origem a um tecido hematopoiético extramedular e à proliferação fibroblástica intramedular. As razões deste comportamento celular inusitado são, todavia, totalmente desconhecidas, e este ponto de vista, que não pode sequer ser denominado teoria, é puramente especulativo.

A medula óssea dos pacientes portadores de MMA é quase sempre hipo celular e fibrótica. Esta fibrose, entretanto, não é inteiramente difusa, e persistem alguns focos hemopoiéticos ativos, como pode ser demonstrado radioisotopicamente. O processo fibrótico pode evoluir para uma esclerose, por motivos desco-

nhecidos. Esta osteoesclerose é radiologicamente demonstrável, tanto por um aumento de densidade, quanto por uma desorganização do padrão trabecular normal dos ossos afetados. Esta proliferação fibrótico-esclerótica medular leva, gradativamente, à insuficiência medular, que pode ser demonstrada pela captação do radioferro injetado.

Paralelamente à insuficiência medular vai-se estabelecendo uma hematopoiese extramedular prevalentemente hépato-esplênica, com o progressivo aumento destes órgãos, que, ao fim de alguns anos, podem atingir dimensões enormes (Plancha XVII-A 1). A metaplasia mielóide modifica inteiramente a composição histológica do baço, com a desapareção do tecido linfóide normal esplênico e sua substituição por um tecido hematopoiético, composto de granulocitopoiese, eritropoiese e de um número desproporcionalmente elevado de megacariócitos (Plancha XVIII-C 3). Todavia, como foi demonstrado por Hirschfeld, em 1914, na MMA persistem folículos linfóides residuais como que "esmagados" no meio do enorme tecido hematopoiético neoformado. Não obstante, ao contrário da leucemia mielóide crônica, não há uma substituição da polpa esplênica pelo tecido granulocítico neoformado. No fígado também há uma neoformação hematopoiética, de distribuição preferencialmente periportal, com granulocitopoiese, eritropoiese e, sobretudo, de trombocitopoiese muito ativas, sendo vistos, quase sempre, numerosos megacariócitos (Plancha XVII-C 5). Há concomitantemente um grande engurgitamento sangüíneo do fígado, o qual contribui para o aumento do órgão. As células de Kupfer também são muito conspicuas, contendo pigmentos de ferro, o que se correlaciona com o importante componente hemolítico verificado na entidade, como será descrito.

Além da hematopoiese hepato-esplênica, pode haver também formação de sangue em outros órgãos, sobretudo nas fases avançadas da enfermidade. Muito frequentemente os gânglios são afetados,

e podem ser encontradas massas retroperitoneais e mediastinais, de natureza mielóide.

A produção de sangue extramedular apresenta uma série de conseqüências morfológicas e funcionais importantes. Os aspectos morfológicos referem-se em primeiro lugar, à presença no sangue circulante de formas imaturas tanto da série granulocitopoiética, eritropoiética como megacariocítica. Assim, são vistos mielócitos e metamielócitos e, ocasionalmente, um pequeno número de promielócitos e mieloblastos, estes últimos mais comuns nas fases avançadas da enfermidade. A presença de eritroblastos constitui o selo da entidade: muitas vezes, o número de eritroblastos presentes excede o de leucócitos. São, o mais das vezes, normoblastos picnóticos, mas podem ser vistos também em suas formas menos maduras. Várias vezes, quando há carência de folatos associada, fato não infrequente nestes pacientes, poderá ser encontrada morfologia megaloblastóide ou mesmo francamente megaloblástica. As plaquetas são volumosas, e às vezes são vistos fragmentos de megacariócitos em circulação. Algumas vezes podem ser visualizados até mesmo megacariócitos circulantes. Ao par deste aspecto leucemóide leucoeritroblástico, o sangue periférico caracteriza-se pela presença de eritrócitos com formas extremamente bizarras, especialmente em lágrimas, como será descrito a propósito do diagnóstico da condição.

Paralelamente a estas modificações morfológicas, características das metaplasias mielóides, agnogênicas ou não, a hematopoiese extramedular é fundamentalmente do tipo ineficaz. Isto é demonstrado principalmente na eritropoiese, com o estudo com radioferro: há uma grande utilização do ferro injetado, expressa por uma meia depuração do ^{59}Fe rápida. Entretanto, a curva de utilização, que exprime a eritropoiese eficaz, demonstra uma utilização do ferro para produção de hemácias viáveis muito baixa. A maior parte do ferro perde-se durante o processo eritropoiético extrame-

dular, que apresenta um nível de eficiência muito pequeno, com uma grande destruição de eritroblastos.

Ao par desta produção medular deficiente, associada a uma produção extramedular de tipo acentuadamente ineficaz, a expansão hepática e esplênica, necessária para conter esta hematopoiese, acarreta, por motivos anatômicos, uma série de problemas associados. O primeiro refere-se à quantidade de sangue que retêm estes órgãos, expandindo a volemia e com isto agravando a anemia, já que a produção seria insuficiente mesmo que o volume de sangue fosse normal. Por outro lado, o sangue retido nestes órgãos é submetido à sua macrofagia própria. Como muitos dos eritrócitos circulantes apresentam defeitos estruturais, atestados pela sua forma bizarra, são preferencialmente captados pelos macrófagos, que promovem sua destruição precoce. Há, portanto, um grande componente de estase e de hemólise não imunológica na gênese da anemia destes pacientes. Esta apresenta sempre uma curva de sobrevida eritrocitária sempre encurtada.

Além desta hiper-hemólise, conseqüente à hiperseqüestração de eritrócitos imperfeitamente formados pela eritropoiese extramedular, em alguns casos de metaplasia mielóide surge um quadro de anemia hemolítica auto-imune, com teste de Coombs direto positivo. O motivo do aparecimento desta auto-imunização é desconhecido, mas esta ocorrência pode representar uma importante complicação para a desglobulização destes pacientes. Num caso observado pelo autor, foi demonstrada a existência da formação de uma nova população eritrocitária ("quimera") com a presença de duas populações eritrocitárias: uma prévia do tipo Rh B+ e uma neoformada, do tipo Rh B- (Burchenal, comunicação pessoal). Foi possível, neste caso, demonstrar a presença de um novo cariótipo que justificou a mudança do Rh assinalado e determinou a existência de uma auto-imunização. Este caso permite levantar a hipótese de uma neoformação clonal no desencadeamento da condição (Gard-

ner, comunicação pessoal).

Como se vê, em resumo, a anemia da MMA depende de uma multiplicidade de fatores: insuficiência medular, eritropoiese extramedular insuficiente e ineficaz, seqüestração do sangue circulante por uma hépato-esplenomegalia geralmente muito volumosa, fagocitose destes eritrócitos mal formados por células reticulares esplênicas e sobretudo hepáticas e, finalmente, por vezes, o advento de uma anemia hemolítica auto-imune. Em certos casos pode sobrevir carência de folatos, e em outros, conseqüente à hipertensão porta que pode instalar-se, advém o sangramento de varizes esofageanas, como será discutido.

Geralmente, esta disfunção hematopoética não apresenta qualquer repercussão na granulocitopoiese: há apenas um aumento do número de granulócitos, com uma alta porcentagem de células imaturas, mas os granulócitos são funcionalmente normais e não apresentam modificações citoquímicas ou funcionais demonstráveis. Já as plaquetas podem apresentar transtornos funcionais, com níveis por vezes extremamente elevados e serem responsáveis pelo desencadeamento de uma condição hemorrágica associada, semelhante à encontrada na trombocitemia hemorrágica. Entretanto esta complicação raramente assume um aspecto clínico purpúrico.

A hematopoiese extramedular, com seu grande componente de eritropoiese ineficaz, é associada a uma síntese acelerada de ácidos nucléicos, assim como à sua catabolização anormal e conseqüente formação de uma grande quantidade de ácido úrico, que se expressa em geral por uma cifra plasmática muito elevada, ao par de uma grande eliminação urinária de uratos. Muitas vezes, este excesso de uratos deposita-se nos tecidos. Quando isto ocorre nos rins, como é comum, pode determinar insuficiência renal de gravidade variável. Não raramente esta complicação é séria e irreversível, levando o paciente ao óbito, como o autor já teve oportunidade de observar. Igualmente, pode determinar uma sín-

drome gotosa tofácea grave, que pode mesmo ser a manifestação clínica mais importante da condição. Talvez, de todas as condições hematológicas, a MMA seja a que apresente manifestações metabólicas mais importantes.

Além destas manifestações funcionais hematopoiéticas e metabólicas, o aumento das vísceras na MMA tem consequências funcionais muito importantes. A primeira refere-se ao encarceramento do estômago, espremido no meio de hêpato-esplenomegalia de vulto, levando gradualmente o paciente à dispepsia pós-prandial, refluxo e desnutrição. A segunda consequência é relacionada com o problema da hipertensão porta que se instala nesta enfermidade. Numa primeira fase, a hipertensão porta é atribuída à enorme vascularização do baço, cujo retorno venoso, através de um sistema porta de dimensões usuais, determina seu congestionamento e o estabelecimento de uma hipertensão porta a jusante ("forward" — Oishi). Nesta fase é possível corrigir a hipertensão pela remoção do baço (ver a discussão do tratamento da MMA). Numa segunda fase, tendo sido o paciente esplenectomizado ou não, estabelece-se uma hipertensão porta clássica, devida à infiltração hematopoiética periportal, que determina uma dificuldade na circulação porta "vasante", como a que se encontra em outras condições hepáticas, como a cirrose de Laennec, por exemplo. Tanto numa como noutra situação são freqüentes os fenômenos hemorrágicos por varizes esofagianas. Igualmente, a hipertensão porta hepática vai determinar o aparecimento de ascite, que pode tornar-se muito proeminente nas fases avançadas da doença (Planchas XVII A-2 e XVII-B, 1 a 4).

Manifestações clínicas — a MMA apresenta uma exteriorização clínica de instalação muito progressiva na maioria dos casos e ocorre principalmente em indivíduos acima de 50 anos de idade (Bouronde e Doan). Ambos os sexos são afetados. A incidência em crianças é extre-

mamente rara.

O quadro clínico da MMA é muito variável, na dependência da prevalência de um dos vários mecanismos fisiopatológicos descritos nos parágrafos anteriores (Ward e Block). A exteriorização mais freqüente é a representada por um paciente idoso, no qual surge empalidecimento de instalação gradual e no qual é encontrado uma esplenomegalia, em geral bem evidente no exame clínico, ao par de um certo grau de hepatomegalia. Por vezes, o paciente exibe manifestações gotosas, que em raros casos podem assumir um aspecto tofáceo. Em 17% dos pacientes da Clínica Mayo, estudados na monografia de Silverstein, a primeira manifestação clínica observada foi a hemorragia digestiva secundária à hipertensão porta. Quase sempre outras manifestações clínicas ocorrem no decurso evolutivo da doença, e serão descritas conjuntamente com o tratamento e evolução. Na Tabela 17.1 podem ser vistos os primeiros sintomas de 17 pacientes estudados pelo autor, Saltz, Attem e Lott.

Tabela XVII-1
Metaplasia mielóide
Sintomas iniciais

Palidez	10
Emagrecimento	8
Adinamia	6
Massa abdominal	3
Anorexia	2
Desconforto	2
Dor abdominal	2
Febre	1
Dor óssea	1
Sem queixas	1

Sintomas iniciais de 17 casos de metaplasia mielóide agnôgênica, estudados por Oliveira, Attem, Lott, Tenenbaum e Saltz.

Aspecto hematológico — parte do mesmo já foi descrito em conjunto com a fisiopatologia, pois é essencial para o entendimento da mesma. Porém, é importante recapitular uma série de dados essenciais para o diagnóstico. Destes, os mais importantes são a aparência leuco-eritroblástica do hemograma e a citomorfologia eritrocitária. Esta última (Plancha XVII-C 1) é particularmente notável e oferece o grau mais marcado de anisopoiquilócitose, com presença de hemácias das formas mais bizarras que podem ser vistas em patologia hematológica. Sobretudo, as formas em lágrima ou em raquete são muito características desta entidade. A par destas formas anômalas, as hemácias contêm restos nucleares, como anéis de Cabot e corpúsculos de Howell-Jolly. Os leucócitos, afora a imaturidade, não apresentam grandes alterações citomorfológicas; mesmo os raros mieloblastos encontrados não são dismórficos, exibindo um núcleo proporcional ao citoplasma, com nucléolos pequenos, como os mieloblastos medulares normais; o mesmo pode ser dito dos promielócitos. Há prevalência de formas maduras, em bastão e segmentadas. As plaquetas exibem um grau acentuado de anisoplaquetose, com predomínio de macroplaquetas e presença também de formas bizarras. Às vezes, podem ser vistos núcleos ou mesmo megacariócitos em circulação. (Plancha L)

A medula óssea, obtida por punção, é branca, ou oferece uma quantidade muito escassa de material, com raros elementos mielóides e alguns fibrócitos e fibroblastos. Raramente, quando se punciona num foco de hematopoiese medular residual, pode-se obter uma medula hematologicamente ativa, o que pode trazer dificuldades ao diagnóstico. Isto, contudo, não é usual. O mais comum mesmo é a realização de várias punções brancas, sendo essencial proceder à biópsia da medula. Para isto é aconselhável utilizar a agulha de Jamshidi com a qual obtém-se um material totalmente livre de distorções, o que não era proporcionado pelas agulhas até en-

tão disponíveis. Igualmente, a biópsia cirúrgica apresenta a dificuldade de necessitar de uma descalcificação prolongada, que altera a citomorfologia celular, fato que não sucede com a biópsia obtida por agulha. A biópsia é efetuada na crista ilíaca posterior, obtendo-se um cilindro de material, que é colocado imediatamente em formol neutro com EDTA (Claudio Lemos, comunicação pessoal). Este material é incluído em parafina e cortado, demonstrando então os aspectos característicos da entidade: presença de uma proliferação fibrótica mais ou menos conspícua, com ou sem osteoesclerose mais ou menos marcada; no meio da proliferação fibrótica, vêem-se alguns resíduos de parênquima medular, representados por algumas células plasmáticas e eritroblastos e, sobretudo, por megacariócitos, que, por vezes, podem ser numerosos (Plancha XVII-C 2).

A punção esplênica, não recomendável pelo perigo de determinar hemorragias, demonstra a presença de todos elementos granulocitopoiéticos e eritropoiéticos, ao par de numerosos megacariócitos, em tudo se assemelhando a uma punção medular (Plancha XVII-C 3).

A biópsia hepática (Plancha XVII-C 5) demonstra a presença de uma infiltração mielóide nos sinusóides hepáticos, com prevalência de megacariócitos e ocasionalmente ilhas de eritroblastos.

O estudo radioisotópico, como já foi dito, demonstra uma meia depuração do ^{59}Fe acelerada, com uma curva de utilização deficiente. A captação sobre as áreas medular, esplênica e hepática confirma a formação prevalentemente extramedular de sangue. A curva de sobrevida com ^{51}Cr demonstra um encurtamento da sobrevida eritrocitária. A cintilografia do esqueleto, após a administração de Índio, pode demonstrar a existência de focos residuais de reserva medular (Gardner).

O estudo imunológico pode demonstrar a presença de um teste de Coombs direto positivo nos casos em que surge uma anemia hemolítica auto-imune como complicação.

O estudo citoquímico demonstra um escore de fosfatase alcalina leucocitária elevada na maioria destes pacientes; em alguns é normal, sendo encontrado, muito raramente, um escore baixo (Sivers-tein e Elveback).

O estudo das plaquetas demonstrou anormalidades ultra-estruturais (Taylor e colaboradores). Também foram descritas deficiências de geração de Fator 3, deficiência de agregação e de adesividade (Bowie). Nas fases avançadas, quando há carência concomitante de folatos, pode surgir trombocitopenia.

O estudo de modificações da coagulação sanguínea não apresentou resultados consistentes nos portadores de MMA, tendo sido encontradas algumas alterações menores, de caracteres variáveis.

Outros achados laboratoriais — a hiperuricemia é, de longe, o achado bioquímico mais freqüente. O estudo eletroforético e imunoelctroforético das proteínas séricas demonstrou aspectos variáveis, sem particular importância. O estudo da função hepática, com excreção da sulfobromoftaleína foi normal ou ligeiramente modificado na maioria dos pacientes de Silverstein.

Citogenética — os estudos citogenéticos podem demonstrar algumas alterações, tendo sido descritas sobretudo alterações no grupo C (trisomia, monosomia) — (Sandberg e colaboradores).

Radiologia — o achado mais importante é um aumento difuso da densidade do esqueleto, com uma grande proeminência do aspecto trabecular normal (Plancha XVII-A 3). Esta condensação pode, às vezes, dar ao esqueleto uma aparência mosqueada (Andreasen). A presença de lesões osteolíticas demonstra que a ósteo-esclerose é secundária a um processo metastático maligno.

O estudo contrastado do esôfago pode revelar a presença de varizes (Plancha XVII-A 2). A arteriografia demonstra o enorme grau da hiperplasia da vas-

culatura do baço e numa segunda fase demonstra a hipertensão porta, de etiologia dupla, por excesso de oferta de sangue ao sistema porta e também por compressão deste pela infiltração mielóide peri-portal (Plancha XVII-B 1, 2, 3).

A esplenoportografia confirma este aspecto demonstrado pela arteriografia (Plancha XVII-B 4 e 5).

Diagnóstico — A presença da MMA é suspeitada quando, ao examinar-se o sangue de um paciente anêmico com grande esplenomegalia, encontra-se um hemograma leuco-eritroblástico com um grau extremo de anisopoiquilocitose com presença de hemácias em lágrimas. A suspeita é reforçada se, ao realizar a punção medular, esta é branca ou dá saída apenas a escasso material, contendo mais fibroblastos, plasmócitos e histiócitos do que mesmo componentes do parênquima mielóide. O diagnóstico é praticamente confirmado se a biópsia da medula óssea demonstra o quadro histopatológico mielofibrótico ou mielo-esclerótico. O estudo radioisotópico demonstrará também o padrão eritropoiético espleno-hepático. A biópsia hepática por sua vez demonstrará, com facilidade, a presença de metaplasia mielóide nos sinusóides. O estudo radiológico demonstra, numa porcentagem apreciável de casos, a presença da ósteo-condensação difusa, já descrita.

Entretanto, todos estes elementos comprovam apenas a existência de uma metaplasia mielóide, com mielofibrose ou mielo-esclerose. Para comprovar que se trata de um caso agnôgênico é essencial excluir as causas que podem levar secundariamente à metaplasia mielóide.

Na presença de um hemograma leucoeritroblástico, a primeira hipótese a ser descartada é a possibilidade de uma **carcinomatose esquelética**. A invasão do esqueleto por células carcinomatosas, quando é extremamente difusa, como sucede por exemplo nos carcinomas da próstata ou da mama, podem ser acompanhadas por uma metaplasia mielóide reativa hépato-esplênica, com um qua-

dro hematológico periférico leuco-eritroblástico, idêntico ao da MMA. Geralmente, os comemorativos (antecedente de mastectomia, por exemplo) ou exame urológico, associados à dosagem da fosfatase ácida, ao par do estudo detido da radiologia esquelética, permitem firmar o diagnóstico de carcinomatose medular, sem maiores problemas. O autor teve oportunidade de acompanhar o caso de um jovem de 26 anos que se apresentou clinicamente com hepato-esplenomegalia de vulto, anemia leucoeritroblástica e ósteo-condensação esquelética difusa. A biópsia do esqueleto demonstrou um grau avançado de mioesclerose. O caso foi considerado como metaplasia mielóide da variedade clínica sub-aguda, forma de existência controvertida. Na necrópsia pôde-se demonstrar um pequeno carcinoma gástrico cujas metastases, osteoplásticas, deram o quadro radiológico encontrado (Oliveira, Dias, De Paola). Exemplos como este provam como é difícil, as vezes, afastar a presença de uma carcinomatose oculta sob um quadro de osteo-condensação difusa com metaplasia mielóide.

O outro diagnóstico diferencial a ser considerado é com a leucemia mielóide crônica. Nos casos típicos de MMA e de leucemia mielóide crônica as dúvidas são pequenas. Todavia, a leucemia mielóide crônica, pode, em sua fase de metamorfose, evoluir para a mielofibrose (ver Capítulo XVI). Nestas condições, são de muito auxílio os comemorativos do paciente, ao par do estudo citoquímico, demonstrando uma fosfatase alcalina com escore baixo na LMC, e a presença do cromossoma Ph¹. Os dados mais úteis para o diagnóstico diferencial da metaplasia mielóide agnôgena com a leucemia mielóide crônica encontram-se na Tabela 17.1.

Talvez o diagnóstico diferencial mais difícil de ser estabelecido é com a fase "esgotada" de policitemia vera (Wasserman). Nesta fase surge metaplasia mielóide hepato-esplênica, com hemograma progressivamente leucoeritroblástico, e também progressiva ani-

sopoiquilocitose, com presença de hemácias em lágrimas. É comum também a trombocitemia. A medula óssea, obtida por biópsia, demonstra um aspecto mielofibrótico em tudo idêntico ao da MMA. Os estudos citogenéticos e citoquímicos são de pouca valia. As investigações com radioisótopos demonstram o mesmo padrão de eritropoiese espleno-hepática da MMA. Como se vê, há uma total identificação entre as duas entidades nesta fase da policitemia vera. O diagnóstico, portanto, só pode ser efetuado em bases comemorativas, o que geralmente é fácil: trata-se de um caso perfeitamente conhecido de policitemia vera, que evoluiu para a metaplasia mielóide secundária. Contudo, existem alguns raros casos (Berlin) que transitam silenciosamente na fase "eritrocítica" da doença, muitas vezes compensada pela presença de uma úlcera gastroduodenal que sangra periodicamente ou, na mulher, por manifestações menometrorrágicas profusas. Nestes raros casos, é possível que a condição passe despercebida e somente seja diagnosticada nesta fase tardia. Nestas condições, em geral, o diagnóstico é confundido com a MMA, a menos que reste ainda um certo nível poliglobulico residual que permita apontar a verdadeira origem do quadro hematológico.

Os tratados referem ainda o diagnóstico diferencial com a doença de Albers-Schönberg, a osteopetrose. Este diagnóstico diferencial é, o mais das vezes, mais teórico do que real, pois a evolução clínica e o aspecto radiológico quase sempre permitem facilmente o diagnóstico. E, geralmente, o quadro hematológico é mais de insuficiência medular do que mesmo de metaplasia. Além do mais, trata-se de uma afecção que se exterioriza na infância.

Quanto às causas infecciosas, têm sido descritos casos de mielofibrose na tuberculose e em outras condições crônicas. O autor teve oportunidade de acompanhar um caso de mielofibrose com longa evolução com hepato-esplenomegalia de vulto, hemograma leucoeritroblástico,

Tabela XVII-2
Elementos para o diagnóstico diferencial entre a metaplasia
mieloide agnôgênica e a leucemia mieloide crônica

	Metaplasia mieloide agnôgênica	Leucemia mieloide crônica
Idade	Geralmente acima de 50	Dos 20 aos 50, um pouco menos freqüente acima desta idade
Sintomas: Início Duração Tipo	Insidioso Meses a muitos anos Geralmente ligados à anemia ou ao achado de esplenomegalia	Insidioso Semanas a meses Idênticos
Exame físico: Esplenomegalia Hepatomegalia Gânglios	Marcada Variável Geralmente ausentes	Marcada Variável Geralmente ausentes
Sangue periférico: Anemia Reticulócitos Eritroblastos Componente hemolítico Morfologia eritrocitária Leucocitometria Granulócitos imaturos Fosfatase alcalina leucocitária Plaquetas	Variável Variável (3 a 8%) Número geralmente elevado Comum (esferocítico) Bizarra, com hemácias em lágrima; anisopoiquilocitose +++ Normal ou aumentada (até 50-60.000; muito raramente mais) Presentes Geralmente aumentada Geralmente aumentadas em número e tamanho	Variável Variável, baixo Número baixo ou inexistente Inexistente Normal Comum acima de 100.000 Presentes Diminuída Aumento numérico moderado
Medula óssea Punção Biópsia	Branca ou hipocelular Fibrose e/ou esclerose	Hiperplástica, sobretudo na granulocitopoiese Hiperplasia granulocitopoietica
Baço: punção	Eritropoiese ativa, com todos elementos mielóides presentes	Predomínio de granulócitos semi-maturos
Citogenética	Achados não específicos	Ph1 presentes na maioria dos casos
Radiologia	Por vezes, osteocondensação	Geralmente normal
Acido úrico	Geralmente mais elevado	Geralmente elevado

no qual foi possível, demonstrar na necropsia, a presença de Paracocidioides brasiliensis na medula óssea.

Tratamento e evolução — a metaplasia mielóide apresenta uma evolução longa e de curso benigno. Um paciente do autor, visto em fase de grande esplenomegalia e hipertensão porta, trazia já um hemograma diagnóstico efetuado 12 anos antes de sua primeira consulta no Hospital dos Servidores do Estado. A sobrevida após o diagnóstico parece situar-se entre 4 a 6 anos (Linman).

O tratamento da MMA deve ser altamente individualizado. Nos pacientes assintomáticos, em que a metaplasia oferece uma compensação hematológica satisfatória, é melhor apenas acompanhar o paciente, sem tentar qualquer intervenção terapêutica.

Nestes casos, como em todos os outros de MMA, o médico deve ficar atento ao problema da hiperuricemia (Yu). O nível do ácido úrico deve ser determinado com frequência, assim como, por vezes, a uricosúria. Qualquer elevação sérica ou presença de fenômenos gotosos, mesmo na ausência de hiperuricemia, deve motivar a administração do alopurinol para diminuir a formação de ácido úrico. Nos pacientes hiperuricêmicos esta droga deve ser administrada indefinidamente. Na crise gotosa deve-se administrar colchicina, mas é preferível abster-se dos antiinflamatórios não esteróides, dada a frequência com que determinam hemorragias gástricas nestes pacientes tão sujeitos a estes acidentes. Jamais devem ser administrados uricosúricos, que facilmente precipitam a insuficiência renal úrica nestes pacientes, por precipitação ao nível do tecido renal dos uratos. Na iminência de insuficiência renal, é preferível a administração de alopurinol e aumento da ingestão líquida, com ingestão de bicarbonato de sódio até a neutralização da urina, caso estes pacientes idosos possam receber a quantidade necessária de sódio sem problemas de sobrecarga circulatória. O uso da acetozolamida (Diamox) pode ser muito

útil, pois é um diurético que favorece a eliminação dos uratos. Quando se instala a insuficiência renal aguda, deve-se administrar doses elevadas de furasemida por via venosa e, junto com o nefrologista, adotar as medidas cabíveis em cada caso, que podem incluir, se necessário, a diálise.

Quando o paciente começa a anemiar, ou já se encontra anêmico ao primeiro exame, é essencial tentar expandir seu tecido eritropoiético com a administração de andrógenos (Gardner e Pringle). Podem ser utilizados derivados sintéticos, como a oximetazona. Entretanto, o autor prefere, nestes casos em que já há uma infiltração periportal hepática, a utilização da testosterona administrada no músculo sob a forma de enantato ou propionato ("Primotestdepot"), em injeções intramusculares de depósito nas doses de 250 a 500 mg por semana. Este tratamento permite uma completa recuperação da anemia em um número apreciável de casos.

A utilização de agentes citostáticos deve ser muito criteriosa. Na opinião do autor, a maior indicação, se não a única, é a presença de uma trombocitemia com fenômenos trombóticos e hemorrágicos associados, semelhantes aos que serão descritos a propósito da trombocitemia hemorrágica. Dos agentes, o mais habitualmente empregado é o clorambucil ("Leukeran"), administrado em doses de 0,10 a 0,20 mg/kg/dia durante períodos mais ou menos largos, controlando o número de leucócitos e o de plaquetas. Os resultados, em geral, são satisfatórios quanto às plaquetas e afetam parcialmente a leucocitose. Pouco interferem, geralmente, com as dimensões esplenohepáticas.

Um grande problema na MMA é justamente o volume que pode atingir o fígado e o baço, principalmente este. A primeira consequência é a incapacidade destes pacientes de alimentarem-se substancialmente, o que pode contribuir para a sua rápida desnutrição, muitas vezes acompanhada das graves consequências da carência de folatos nestes pacientes.

Muitas vezes, também estes grandes baços são sede de infartos freqüentes, que tornam a vida destes doentes insuportável. Nestes casos, sobretudo se há concomitância de hipertensão porta, pode estar indicada a esplenectomia. Embora esta remova uma importante porção de tecido hematopoiético, ocorre quase sempre compensação hepática. E a remoção do baço, que é responsável por uma apreciável retenção do sangue, também alivia as necessidades de sua formação, ao par de eliminar-se sua atividade macrofágica. É evidente que esta discussão se aplica aos pacientes sem um componente hemolítico imunológico, pois, com o advento deste, a esplenectomia praticamente se impõe, se as condições do paciente permitirem-na. O autor teve oportunidade de indicar, em três oportunidades, a esplenectomia nestes pacientes: uma, por hipertensão porta com sangramento: houve recuperação da hipertensão e o paciente passou bem aproximadamente um ano, após o que recaiu da hipertensão porta por aumento do fígado, quando também surgiu ascite. No segundo caso, a operação foi indicada pela presença de um baço tão volumoso que determinava fenômenos de disúria por compressão vesical; o pós-operatório desta paciente foi satisfatório, porém houve um crescimento muito rápido do fígado que quase ocupou todo o abdômen, e o sangue periférico apresentou cifras de leucócitos e de plaquetas elevadíssimas, além de numerosos megacariócitos em circulação. A doente faleceu cerca de 2 anos após a cirurgia, em quadro de caquexia. O terceiro caso apresentava anemia hemolítica auto-imune, responsiva aos glicocorticóides. Como desenvolveu um quadro de miopatia corticóide grave, foi indicada precocemente a esplenectomia, com resultados muito bons, havendo normalização de seu quadro eritrocitário com a administração de andrógenos. Portanto, como pode deprender-se destes breves comentários, vê-se que a esplenectomia tem um lugar limitado na MMA: somente é indicada em suas complicações, e seus resultados são variáveis.

Além dos agentes citados, pode-se administrar corticóides, como já foi dito, na presença de anemia hemolítica. Sua administração na MMA sem esta complicação não tem qualquer indicação. Outros medicamentos foram propostos, mas sem qualquer indicação teórica válida ou resultado prático compensador.

Em síntese, a MMA é uma doença crônica que deve ser acompanhada com muita atenção, atendendo às suas diferentes fases e aos fenômenos paralelos que surgem com freqüência nestes pacientes de idade geralmente avançada. É, pois, essencial um bom e mesmo carinhoso cuidado geral do paciente pelo seu médico assistente.

Trombocitemia hemorrágica

Esta condição foi descrita pela primeira vez por Epstein e Goedel, em 1934, como uma doença caracterizada por hemorragias recorrentes, principalmente nas membranas mucosas, associada a um enorme aumento das plaquetas em circulação. Um aspecto inteiramente similar pode ser observado no curso da metaplasia mielóide agnôgênica, na policitemia vera e na leucemia mielóide crônica (Lazlo). Em 1960, Gunz abordou o assunto revendo os 50 casos publicados na literatura e trazendo uma contribuição de 5 novos casos: analisou os dados favoráveis e as objeções relativas à caracterização nosológica da entidade. Gunz definiu-a como uma síndrome clínica caracterizada por hemorragias recorrentes espontâneas, muitas vezes precedidas de trombozes, com cifras plaquetárias extremamente elevadas; é freqüente o achado de esplenomegalia e a presença de uma anemia hipocrômica, com tendência à poliglobulia hipocrômica nos períodos inter-hemorrágicos. Nos casos em que se verificou o óbito, este foi provocado por hemorragia incontrolável ou por acidente trombo-embólico.

Nos casos revistos por Gunz, a medula óssea sempre apresentou-se hiperplástica em todos os setores e, mais especialmente, no megacariocítico. O baço em geral apresentava-se aumentado,

mas, em algumas ocasiões, estava infartado e atrófico. Na maioria dos casos relatados verificou-se a presença de metaplasia mielóide do baço, sendo que os outros órgãos não tinham sido afetados. As trombozes venosas foram muito comuns, comprometendo com mais frequência a veia esplênica. A ausência de uma patofisiologia única levou Gunz a afirmar que há "obviamente um parentesco muito próximo entre a trombocitemia hemorrágica, a policitemia vera e a metaplasia mielóide agnôgena". A prevalência de hemorragias e trombose, parece conferir um "status" de entidade clínica à trombocitemia hemorrágica como uma expressão particular dentre as doenças mieloproliferativas, no sentido estrito utilizado no início deste Capítulo.

Aspectos clínicos — a trombocitemia hemorrágica ocorre igualmente em homens e mulheres em torno de 50 anos de idade. A presença de hemorragias recorrentes precede por muitos anos o diagnóstico da condição, na maioria dos casos (Wasseman e cols). Numa paciente vista pelo autor, havia a história de hemorragias digestivas altas recorrentes por mais de 12 anos. A presença de hepatoesplenomegalia levou o clínico à investigação de hipertensão porta, que foi negativa, assim como o estudo radiológico e gastroscópico digestivo. O aparecimento de um quadro de hemorragia subaracnóide motivou uma investigação da hemostasia, que demonstrou uma cifra de 4 milhões de plaquetas. A correção da trombocitemia, com a administração de fenil-alanina mostarda, fez desaparecer o quadro hemorrágico, que não mais recidivou após 6 anos de acompanhamento. Como se vê por este exemplo, o quadro clínico é por vezes essencialmente hemorrágico. É importante salientar este aspecto; trata-se na realidade de um quadro hemorrágico e não purpúrico.

Outros fenômenos importantes são as trombozes, sobretudo em território venoso. A ocorrência de trombozes venosas profundas abdominais pode determinar quadros catastróficos. O autor teve oportu-

nidade de ver um paciente, portador de moderada hépato-esplenomegalia, com quadro trombótico comprometendo o sistema venoso superficial, de etiologia inexplicável. O estudo hematológico demonstrou cifras moderadamente elevadas de leucócitos (em torno de 12-15.000), sem alterações morfológicas e uma trombocitemia de 2.500.000 a 3.000.000, em exames subsequentes. O estudo da função plaquetária foi normal (fator 3, adesividade). A correção da trombocitemia com alcoalante fez regressar o quadro clínico.

Esta entidade apresenta uma exteriorização clínica de difícil diagnóstico. Os pacientes apresentam manifestações hemorrágicas ou trombóticas; a esplenomegalia pode faltar em cerca de 50% dos pacientes (Weinfeld). O mais das vezes, o diagnóstico é efetuado quando, na rotina de investigação de um paciente sangrando ou com fenômenos trombóticos venosos, depara-se com uma cifra extraordinariamente elevada de plaquetas; sempre superior a 1 milhão e geralmente atingindo cifras de 2 ou mais milhões.

Os achados hematológicos, além das cifras extremamente elevadas de plaquetas, são muito variáveis. Em geral, há um certo grau de poliglobulia. Porém, na eventualidade de sangramentos recentes ou reiterados pode ser encontrada uma anemia normocrômica ou hipocrômica. A cifra de leucócitos é habitualmente elevada, porém, em geral, o número de formas jovens é muito reduzido ou mesmo inexistente. A punção da medula óssea pode dar saída a um material hiper celular, contendo numerosíssimos megariócitos, como pode-se ver na figura 17.1. A punção branca deve levar à biópsia da medula, com agulha de Jamshidi. Desta maneira, é possível provar que alguns casos são secundários à mielofibrose. O estudo da função plaquetária oferece resultados variáveis, por isto mesmo sem valor diagnóstico. Na Tabela 17.2 estão correlacionados os achados hematológicos em 5 casos de trombocitoemia hemorrágica estudados pelo autor, Attem e colaboradores.

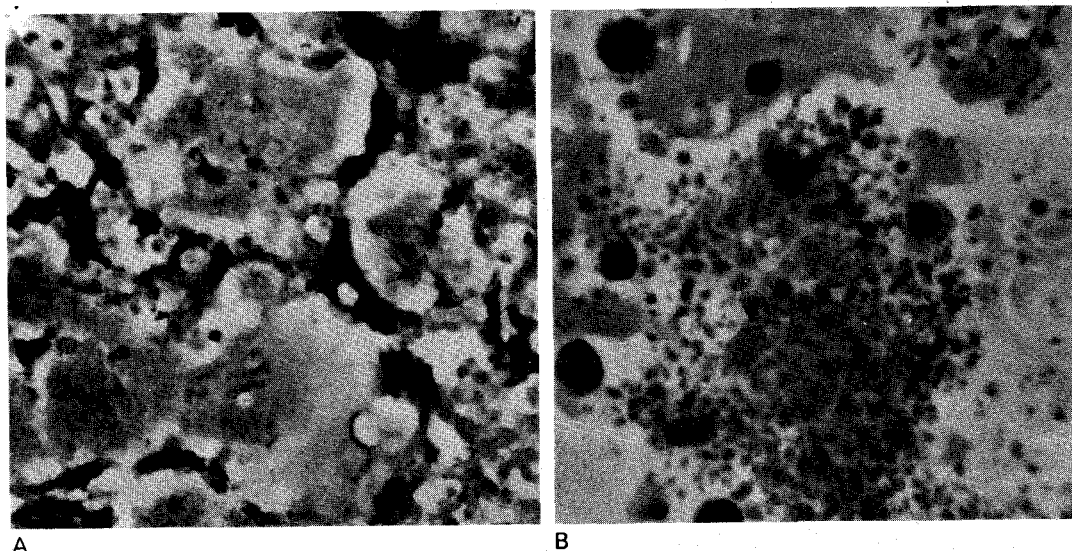


Figura 17.1 — Microfotografia de punção da medula óssea (à esquerda) e de sangue periférico de caso de trombocitemia hemorrágica. Medula com enormes massas de megacariócitos; sangue periférico (coloração MGG — obj. 50 HI — oc. 10).

Hospital dos Servidores do Estado
Cifras hematológicas iniciais em
5 casos de trombocitemia hemorrágica

Nº do Caso	Hematócrito %	Hemoglobina gr/100ml	Leucócitos p/mm3	Neutrófilos %	Plaquetas p/mm3	Ret. coágulo —
1	49	15.0	27.000	79	3.000.000	Parcial
2	36	10	22.400	81	5.600.000	Parcial
3	63	—	35.000	—	2.700.000	—
4	36	10.1	11.600	55	1.200.000	Total
5	52	15.1	20.000	82	1.110.000	Total

Tabela XVII.3

Fisiopatologia — a razão porque estes pacientes sangram ou apresentam fenômenos trombóticos é muito obscura. Cardamone estudou as plaquetas de indivíduos portadores de doenças mielo-proliferativas e encontrou uma função plaquetária alterada, sobretudo caracterizada pela incapacidade de agregar-se com adição de adrenalina e levarterenol. Foi demonstrada também uma correlação muito nítida entre o número de plaquetas e a ocorrência de fenômenos he-

morragicos, surgindo grande risco de hemorragia quando as plaquetas excedem a 1 milhão, e diminuindo nitidamente o risco quando estão abaixo desta cifra (Gunz). Harker e Finch verificaram que nestes casos a sobrevida plaquetária é normal, o que exclui a possibilidade da trombocitemia ser uma desordem de acumulação de plaquetas anormalmente estáveis. Como demonstraram Winfeld e cols., citados por Laslo, há na trombocitemia hemorrágica uma enorme super-

produção de plaquetas, que pode atingir até seis vezes o normal. Estas plaquetas são anormais quando estudadas com os parâmetros da adesividade e da concentração de fator 3, ao contrário de plaquetas procedentes de estados com trombocitose reacional (McClure e cols.). Embora estes testes sejam apenas verificações *in vitro*, com uma correlação fisiopatológica sujeita à crítica.

Em síntese, a hemorragia destes pacientes trombocitêmicos deve-se, possivelmente, à presença de um número excessivo de plaquetas com pequenos defeitos funcionais; a associação destes dois fatores, número excessivo e perturbação funcional mínima geram condições *in vivo* para uma perturbação mais grave da hemostasia. Trata-se, é evidente, apenas de uma especulação à espera de investigações que venham ou não confirmar estas suposições. Menos ainda é conhecido sobre a patofisiologia dos fenômenos trombóticos.

Tratamento — Na experiência do Setor de Hematologia do HSE, estes pacientes respondem de modo adequado à administração de fenil-alanina-mostarda ("Alkeran"), em doses cuidadosamente ajustadas para cada paciente. Em geral, administra-se um curso de 2 mg diariamente durante 10 a 15 dias. Observa-se a resposta e realizam-se outros cursos, com doses menores ou ligeiramente maiores. Ao fim de algumas semanas é possível corrigir a trombocitemia, que tem sido mantida em cifras em torno de 500-600.000, com a administração de doses de manutenção mais ou menos de 2 a 4 mg por semana.

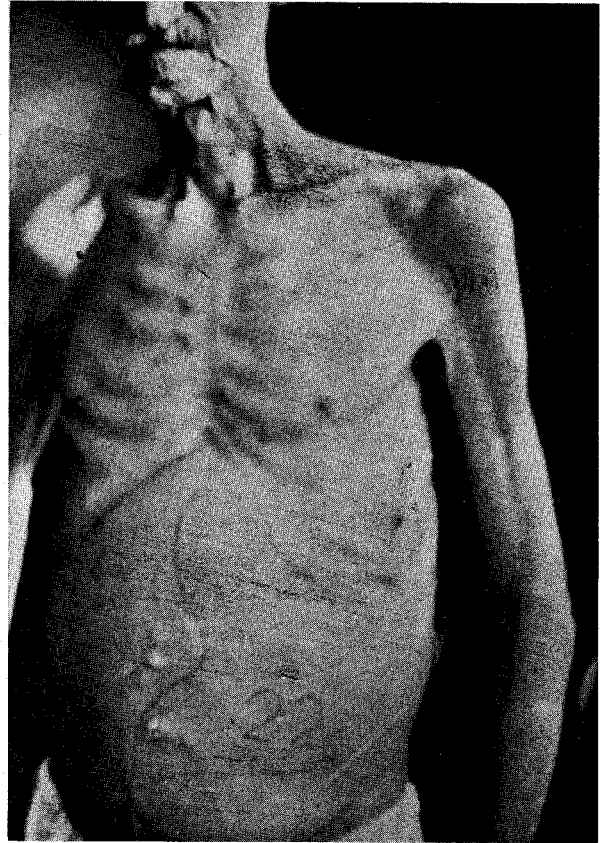
Laslo aconselha realizar plaquetoforese com a utilização de um separador de células do tipo Aminco, o que permite corrigir rapidamente estes pacientes, enquanto não se processou a ação da terapêutica citostática.

Referências bibliográficas

- Berlin, N.: Diagnosis and classification of the polycythemias. *Seminars in Hematology* 12: 5, 1975.
- Bouroncle, B.A. e Doan C.A.: Myelofibro-

- sis: clinical hematologic and pathologic study of 110 patients. *Am. J. Med. Sci.* 243: 697, 1962.
- Bowie, E.J.W.: in Silverstein, op. cit. com. pessoal.
- Cardamone, J.M. et al: Abnormalities of platelet function in the myeloproliferative disorders. *JAMA* 221: 270, 1972.
- Dameshek, W.: Some speculations on the myeloproliferative syndromes, *Blood* 6: 372, 1951.
- Epstein, E. e Goedel, A.: Hamorrhagische Thrombocythämie bei vasculären Schrumpfmilz. *Virch. Arch.* 292: 233, 1934.
- Gardner, F.H. e Pringle, J.C.: Androgens and erythropoiesis, II. Treatment of myeloid metaplasia. *N. Engl. J. Med.* 264: 103, 1961.
- Gunz, F.W.: Hemorrhagic thrombocythemia: a critical review. *Blood* 15: 716, 1960.
- Harker, L.A. e Finch, C.A.: Thrombokinetics in man. *J. Clin. Invest.* 48: 963, 1969.
- Hirschfeld, H.: Die generalisierte aleukämische Myelose und ihre Stellung im System der leukämischen Erkrankungen. *Z. Klin. Med.* 80: 126, 1914.
- Jackson, H. Jr., Parker, F. Jr., Lemon, H.M.: Agnogenic myeloid metaplasia of the spleen: a syndrome simulating other more definite hematologic disorders. *N. Engl. J. Med.* 222: 985, 1940.
- Laszlo, J.: Myeloproliferative disorders (M.P.O.): Myelofibrosis, Myelosclerosis, Extramedullary Hematopoiesis, Undifferentiated M.P.D. and Hemorrhagic Thrombocythemia. *Seminars in Hematology* 12: 75, 1975.
- Linman, J.W.: Other myeloproliferative disorders: agnogenic myeloid metaplasia and primary thrombocythemia. In: J.W. Linman: *Hematology*, Mcmillan Publishing Co. New York. 1975. Pg. 645.
- McClure, P.D. et al: Platelet function in thrombocythemia and thrombocytosis. *Br. J. Haematol.* 12: 478, 1966.
- Oishi, N. et al: Portal hypertension in myeloid metaplasia: report of a case without apparent portal obstruction. *Arch. Surg.* 81: 80, 1960.
- Rosenthal, D.S. e Moloney, W.C.: Myeloid metaplasia: A study of 98 cases. *Postgrad. Med.* 45: 136, 1969.
- Standberg, A.A., Ishitara, T. e Crosswhite, L.H.: Group-C trisomy in myeloid metaplasia with possible leukemia. *Blood* 24: 716, 1964.
- Silver, R.T. et al: The bone marrow in polycythemia vera. *Seminars in Hematology* 12: 99, 1975.
- Silverstein M.N. e Elveback L.R.: Leukocyte alkaline phosphatase in agnogenic myeloid metaplasia. *Am. J. Clin. Pathol.* 61: 307, 1974.
- Silverstein, M.N.: *Agnogenic Myeloid Metaplasia*. Publishing Sciences Group. Inc.

- ed. Massachusetts. 1975.
- Taylor, D.D. et al.: Thrombocytopathy associated with nonleukemic megakaryocytic myelosis: functional and fine structure observations of the abnormal platelets. *Am. J. Clin. Pathol.* 49: 662, 1968.
 - Ward, H.P. e Block, M.H.: The natural history of agnogenic myeloid metaplasia (A.M.M.) and a critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome. *Medicine* 50: 357, 1971.
 - Wasserman, L.R., Vroman, L. e Gelin, G.: Hémorragies et thromboses au cours de la thrombocythémie essentielle (a propos de 3 observations personnelles). *Sang* 20: 560, 1958.
 - Weinfeld, A.: cit. por Laslo, op. cit.
 - Wetherley-Mein, G.: The myeloproliferative disorders. In: Hardisty, R.M. e Weatherall, D.J.: *Blood and its Disorders*. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1974. Pg. 1155.
 - Yu, T.F.: Secondary gout associated with myeloproliferative diseases. *Arthritis Rheum.* 8: 765, 1965.



1

Plancha XVII - A **Metaplasia mieloide agnogênica**

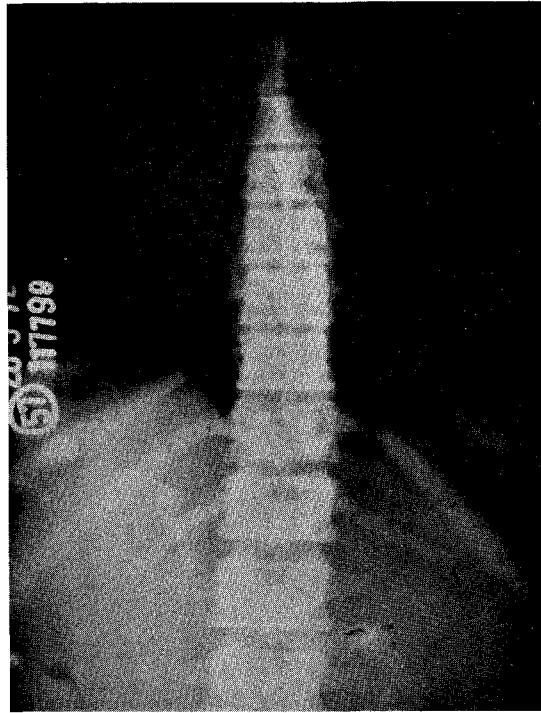
Figura 1 — Paciente portador de metaplasia mieloide agnogênica, exibindo esplenomegalia maciça e volumosa hepatomegalia. Paciente emaciado, exibindo na parede abdominal circulação colateral do tipo cava inferior. (Caso OCL) — HSE 117799).

Figura 2 — Radiografia do esôfago do mesmo caso: varizes na porção distal do esôfago.

Figura 3 — Aspecto de osteocondensação difusa da coluna vertebral do mesmo paciente.



2



3

Plancha XVII - B
Metaplasia mieloide agnogênica
Arteriografia e esplenoportografia

Paciente OCL (reg. HSE 117799, cuja foto e radiografia de coluna e esôfago encontra-se na Plancha XVII-A. Arteriografia seletiva do tronco celiaco e da mesentérica superior, por Seldinger femoral direito. Esplenoportografia. Estudo radiológico efetuado pelo Dr. Hermilio Guerreiro:

T. C. — Desviado para a direita conseqüente à importante esplenomegalia. O baço ocupa praticamente todo o hemi-abdomen esquerdo. A artéria esplênica é muito calibrosa e bastante sinuosa. Os ramos intra-esplênicos encontram-se estirados e arqueados. São vistos vários aneurismas. A artéria hepática, menos calibrosa, apresenta discreta redução da luz, logo após sua origem. A artéria gastroduodenal não se opacifica devido à grande demanda de sangue para a artéria esplênica. Os ramos intra-hepáticos apresentam as mesmas características dos esplênicos. No fase parênquimatosa (capilar) observam-se o baço e o fígado opacifi-

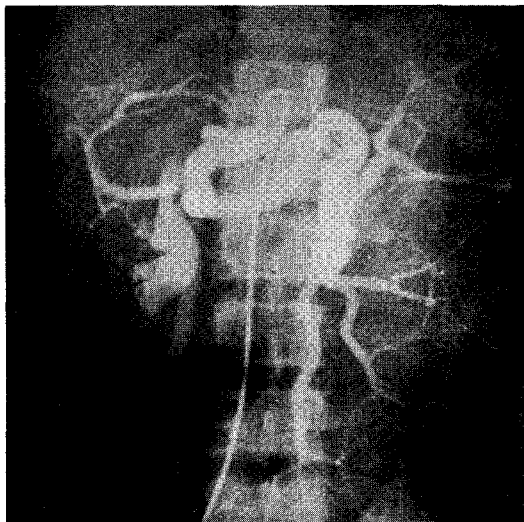
cados. O eixo venoso espleno-porta é apenas perceptível.

M. S. — esta artéria também encontra-se desviada para a direita, devido ao grande volume do baço. As arcadas duodeno-pancreáticas estão muito dilatadas, podendo-se observar a opacificação contra-corrente das artérias gastro-duodenal, hepática comum, tronco celiaco e novamente a artéria esplênica.

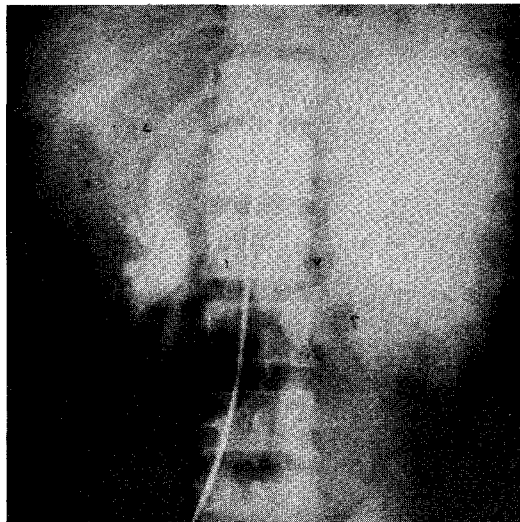
ESPLENO-PORTOGRAFIA — o exame mostra uma veia porta calibrosa e sinuosa, com o tronco porta quase vertical. Existem numerosas derivações (veias umbelical, mesentérica superior, coronária estomáquica, gástrica posterior), com ampla opacificação do plexo distal do esôfago — varizes.

Ordem das figuras: 1) Injeção seletiva no tronco celiaco (TC) — fase arterial; 2) Fase capilar e venosa da injeção no TC; 3) Injeção seletiva na mesentérica superior (MS); 4 e 5 Esplenoportografia.

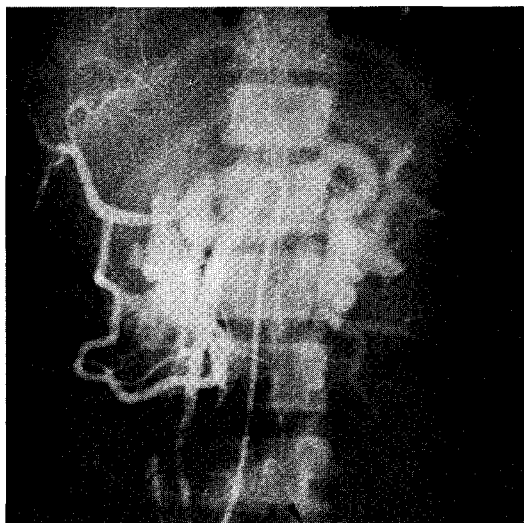
357 (XVII) Metaplasia mieloide agnôgênica
Trombocitemia hemorrágica



1



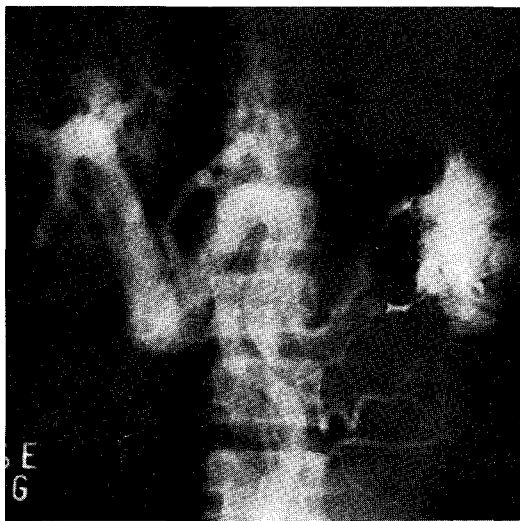
2



3



4



5

Plancha XVII - C

Metaplasia mieloide agnogênica

Figura 1 — Esfregaço de sangue periférico, exibindo a intensa aniso-poiquilocitose característica da MMA: presença de hemácias "em lágrima" ou em raquete; alguns esferócitos; alguns esquizócitos. Notar algumas macroplaquetas (obj. 50 HI — oc. 10 — coloração MGG).

Figura 2 — Biópsia da medula óssea demonstrando intensa proliferação ósteo-esclerótica e mielofibrótica, com rarefação do tecido mielóide (obj. 20 — oc. 10, HE).

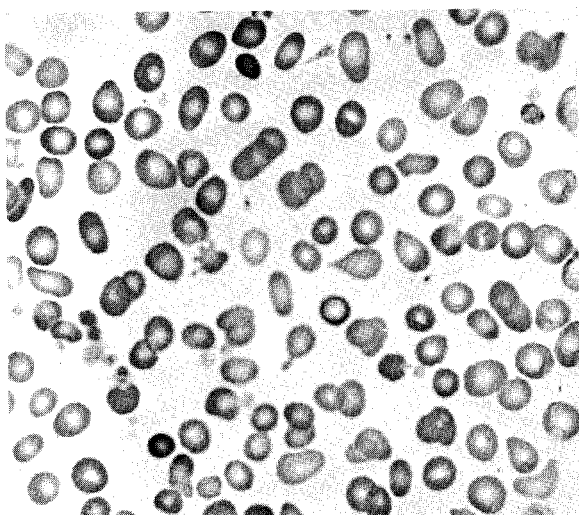
Figura 3 — Baço: presença de proliferação mielóide nos sinusóides esplênicos, vendo-se inclusive

alguns megacariócitos (obj. 20 — oc. 10 — col. HE).

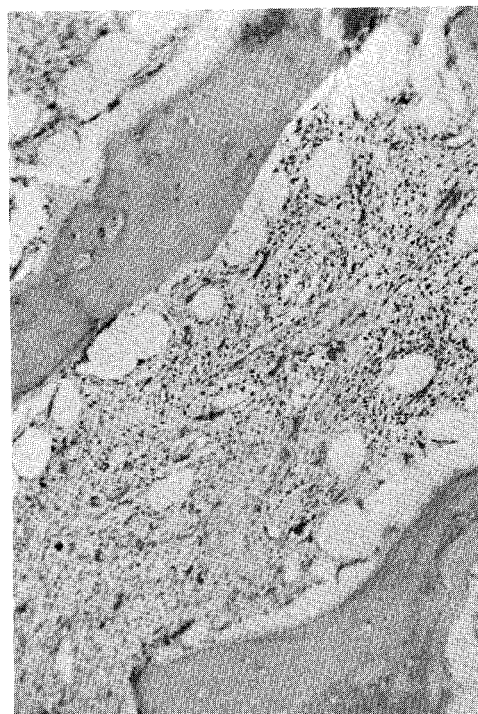
Figura 4 — Fígado: ilha de tecido eritroblástico (obj. 40 — oc. 10 — coloração HE).

Figura 5 — Fígado — sinusóide hepático contendo numerosos megacariócitos junto com outros elementos mielóides (obj. 100 HI — oc. 10 — coloração HE).

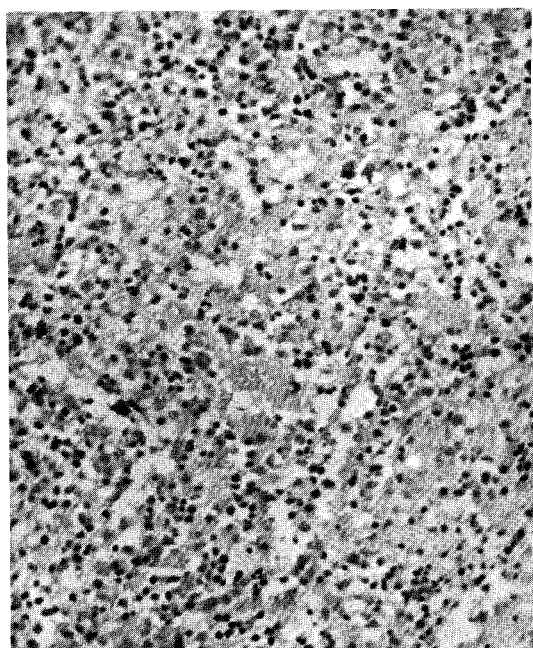
Observação — biópsias do mesmo caso, efetuadas durante esplenectomia indicada por hipertensão porta e síndrome de sequestração. (Paciente OCL, 117799).



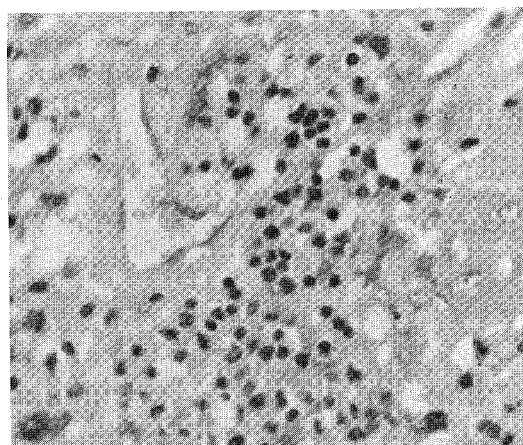
1



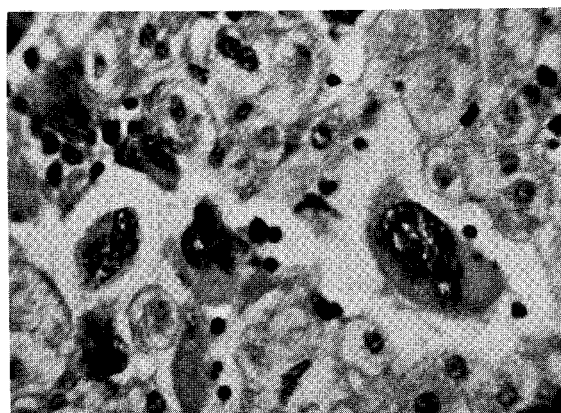
2



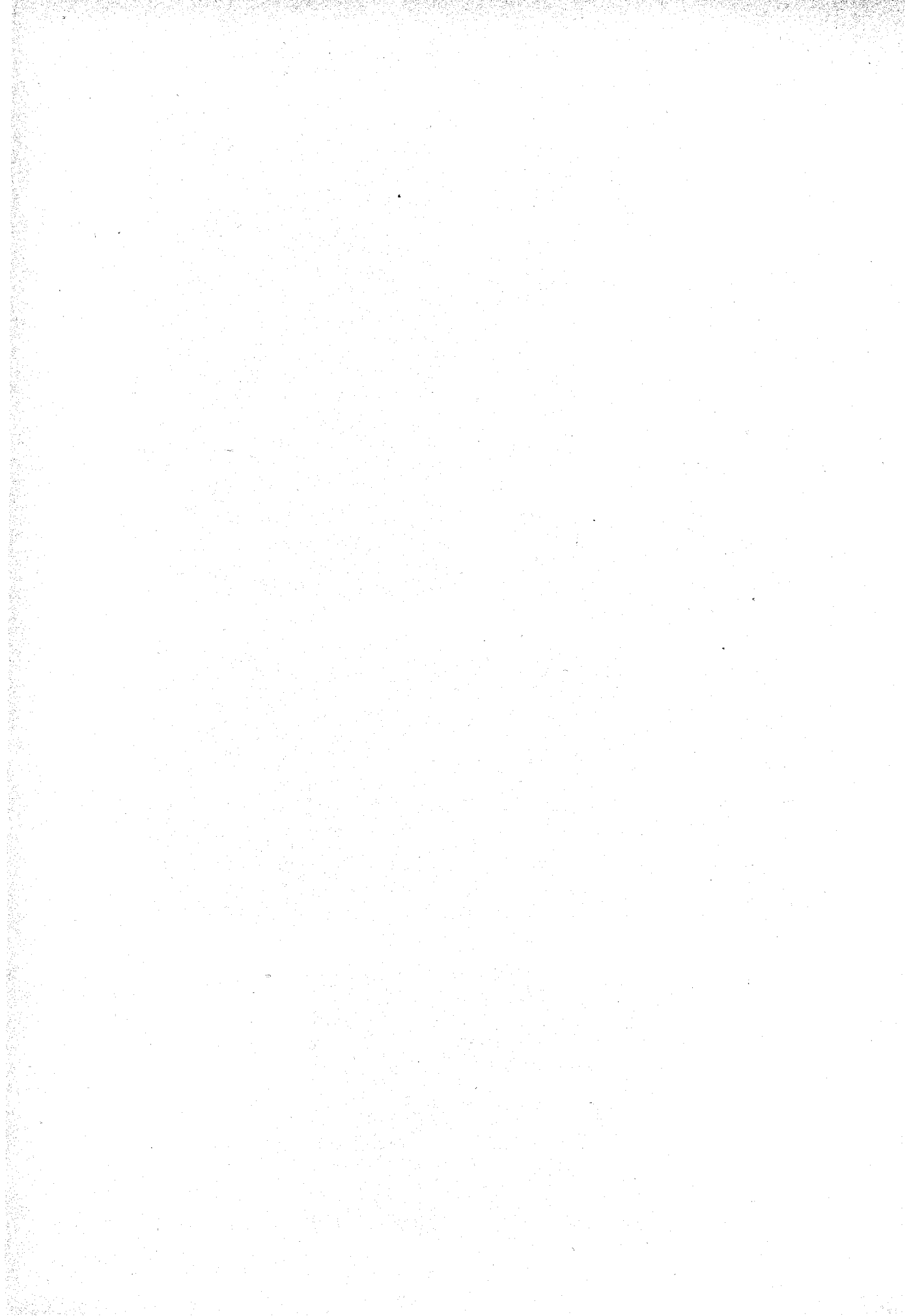
3



4



5



Capítulo XVIII

Introdução ao estudo das doenças linfoproliferativas adenomegalias reativas - mononucleose infecciosa

Os novos conhecimentos sobre a heterogeneidade da população linfocitária, constituída de linfócitos B, T e "nulos", vieram alterar profundamente os conceitos classicamente estabelecidos sobre as condições linfoproliferativas, da mesma forma que modificaram os conhecimentos sobre os estados de deficiência imunológica (Hansen e Good). Com isto, novas classificações têm sido propostas (Lennert, Lukes e Collins), visando incorporar ao estudo dos linfomas e estados linfoproliferativos estes novos conhecimentos. Estas classificações procuram fornecer a estas condições bases funcionais que permitam estabelecer correlações mais adequadas entre os achados morfológicos e imunológicos dos estados linfoproliferativos e seu comportamento clínico e resposta terapêutica. Indubitavelmente, tais linhas de pesquisas dentro de alguns anos atingirão estas proposições, e todas as noções clássicas sobre as doenças malignas do tecido linfocitário e histiocitário terão de ser revistas e analisadas à luz destes novos conhecimentos. Entretanto, como todos os conhecimentos atuais disponíveis são

baseados nas classificações morfológicas clássicas e representam uma quantidade formidável de informações, os estudos clínico e terapêutico ainda têm de ser baseados nas mesmas. Esta orientação foi seguida neste compêndio. Além do mais, as classificações de bases imunológicas disponíveis ainda não respondem às necessidades práticas, pois, se é possível classificar de um modo mais ou menos preciso as linfopatias malignas originárias dos linfócitos B, como a leucemia linfocítica crônica, a doença de Waldenström, o mieloma múltiplo e certas formas de linfomas linfocíticos, o mesmo não se pode dizer em relação às condições malignas, que teriam origem no linfócito T. Exceto certas afecções, como a síndrome de Sézary, as outras condições permanecem bastante obscuras. Destas, a mais importante é a doença de Hodgkin, na qual há uma profunda alteração na reatividade linfocitária T, cuja deficiência "permitiria" a proliferação de uma célula maligna neoformada, a célula de Stenberg. Todavia, no estado atual de nossos conhecimentos, é impossível até mesmo asseverar se

esta célula é de origem linfocitária ("expressão poliplóide de um linfócito alterado") ou histiocítica (Hansen e Good). E mesmo no terreno das células B as noções ainda não se encontram suficientemente firmes: muito recentemente, Davis (1976), estudando com marcadores de superfície os linfócitos da leucemia linfocítica crônica, concluiu que a "classificação da leucemia linfocítica crônica como doença pura das células B não é, no momento, justificável".

Apesar destas discordâncias, bem características de todos os ramos da pesquisa, quando se encontram em franco progresso, como é o caso da imunologia, estes novos conhecimentos são absolutamente essenciais para o hematologista. Não só no que se refere à problemática específica das doenças linfoproliferativas, como também para a compreensão da fisiologia dos linfócitos e dos macrófagos. Por todos estes motivos, estes novos aspectos serão abordados de modo sucinto neste capítulo, e o leitor poderá encontrar esclarecimentos mais detalhados estudando a bibliografia existente.

BIOLOGIA DOS LINFÓCITOS: CÉLULAS T, B E NULAS

A classificação atual dos linfócitos é baseada em numerosos estudos sobre os efeitos da remoção de órgãos linfóides primários na resposta imunológica. Estes órgãos são constituídos por estru-

ras linfoepiteliais derivadas das junções ecto-endodérmicas durante a vida embrionária. Dois órgãos linfóides primários foram identificados: o timo, que é encontrado nas aves e nos mamíferos e a bursa de Fabricius, que somente é encontrada nas aves. Nos mamíferos é certa existência de estruturas "bursa-equivalentes".

O timo é responsável pela "programação" dos precursores linfocitários, de modo que os mesmos tornem-se capazes de realizar as funções específicas conhecidas como "imunidade mediada por células". Estas funções incluem a sensibilidade retardada, a rejeição de enxertos, a reação do enxerto contra o hospedeiro, a defesa contra organismos intracelulares e, possivelmente, a prevenção da formação endógena de tumores. Os linfócitos com estas capacidades funcionais são chamados T (Timo-dependentes). Experimentalmente, sua ausência pode ser provocada pela timectomia neo-natal. O mesmo foi verificado em patologia humana, na condição caracterizada pela ausência congênita do timo, nas síndromes de Nezeloff e de DiGeorge. Nestas condições, um certo número de áreas específicas, existentes nos chamados "órgãos linfóides secundários" (baço e gânglios) e denominadas timo-dependentes (Figura 18.1), ficam inteiramente vazias de células. A imunidade mediada

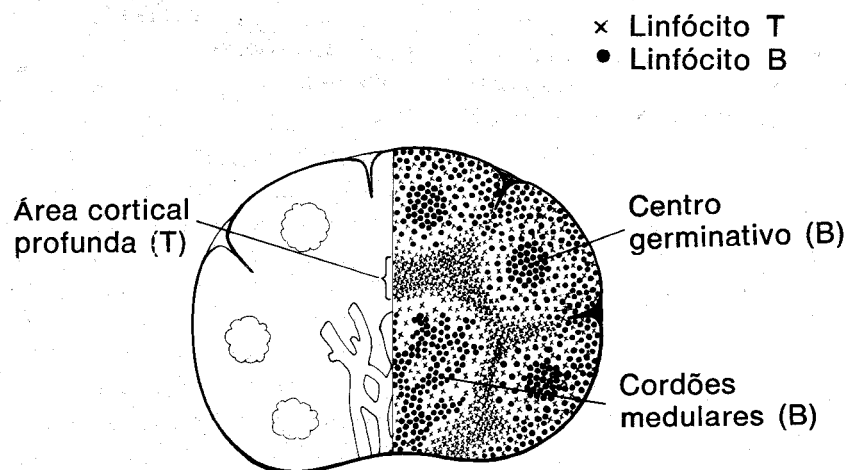


Figura 18.1 — Representação esquemática de um gânglio linfático mostrando as áreas bursa (B) e timo (T) dependentes (seg. JW Alexander e RA Good: Immunobiology. Saunders Philadelphia, 1970).

por células é inteiramente comprometida nestas situações (Hoyer e cols.).

Da mesma forma, a bursectomia efetuada num período embrionário precoce resulta na total ausência de célula B. As áreas denominadas bursa-dependentes, existentes nos órgãos linfóides periféricos, ficam vazias de linfócitos e de células plasmáticas, e a produção de anticorpos completamente comprometida. Em patologia humana, o modelo correspondente à bursectomia das aves é representado pela agamaglobulinemia de Bruton (Good e cols. 1968).

Entretanto, embora estes experimentos e observações clínicas demonstrem a coexistência de duas populações linfocitárias com diferentes funções, em circunstâncias normais a resposta imune ao estímulo antigénico resulta da cooperação entre estes dois tipos de células (Allison e Davies). Igualmente, participam neste sistema as células macrofágicas ("M"). Por exemplo, os macrófagos são essenciais para "apresentação" ótima do antígeno ("processamento do antígeno") aos linfócitos. Também, para a produção ótima de anticorpos pelas células B, é essencial o auxílio de células T ("helper T cells").

Uma terceira classe de linfócitos foi recentemente descrita, denominada células nulas ("nulls cells"), assim designadas por não apresentarem as características das células B ou T. Alguns dados

preliminares indicam que algumas destas células possam ser precursoras das linhagens tanto das células T como B, mas sua exata origem e funções não foram ainda esclarecidas. As características principais dos linfócitos B e T são encontradas na Tabela XVIII-1.

Os linfócitos B e T não são distinguíveis pela sua morfologia à microscopia ótica convencional. Porém, tanto uns como outros apresentam uma série de características que permite identificá-los.

Os linfócitos T podem ser reconhecidos pela sua capacidade de formar rosetas com os eritrócitos de carneiros. Esta formação é denominada "roseta E". Os receptores necessariamente existentes na membrana dos linfócitos, e que conferem esta capacidade, não são conhecidos. Os linfócitos timo-dependentes do camundongo apresentam um antígeno específico de superfície denominado "teta". A existência de um antígeno semelhante no homem ainda não foi comprovada. O soro heterólogo contra células tímicas reage também contra os linfócitos do sangue periférico, que formam rosetas E. Por isto, acredita-se que este antisoro detecta um antígeno timo-dependente nestes linfócitos, motivo porque esta reação é utilizada também para identificar células do tipo T.

As células B podem ser detectadas

Tabela XVIII-1
Diferenças entre células humanas B e T

	B	T
Programado por	Bursa — equivalente	Timo
Localização em gânglios	Cortical, medular e Folicular	Paracortical Perifolicular
Localização no Baço	Polpa periférica Branca e vermelha	Área periarteriolar
Função	Imunidade humoral	Imunidade celular
Imunoglobulinas de Superfície	Presentes	Ausentes
Rosetas E	Não	Sim
Rosetas EAC	Sim	Não
Rosetas EA	Não	Não
Antígeno Tímico	Não	Sim

por vários métodos. Os linfócitos B têm um receptor para o complexo antígeno-anticorpo-complemento, que pode ser demonstrado utilizando eritrócitos de carneiro (E) revestidos com anticorpos (A) e complemento (C). Misturando estes eritrócitos ("EAC") com linfócitos B, há formação de rosetas denominadas "rosetas-EAC", similares às rosetas E formadas pelas células T.

Os linfócitos B também podem ser identificados pela presença de um receptor para porção Fc da imunoglobulina IgG (ver Capítulo XX), que pode ser detectado incubando estas células com uma gamaglobulina fluoresceinada. Os linfócitos com o receptor Fc ligar-se-ão à gamaglobulina e facilmente serão identificados em microscopia fluores-

cente.

Os linfócitos B podem ter imunoglobulinas em sua membrana, que podem ser demonstradas com antisoros fluoresceinados contra imunoglobulinas humanas.

Os linfócitos B e T também podem ser distinguidos pela sua morfologia na microscopia eletrônica de varredura: os linfócitos T apresentam uma superfície lisa, enquanto os linfócitos B são revestidos por microvilosidades (Figura 18.2).

As células macrofágicas ("M") podem ser detectadas pela capacidade que têm de formar rosetas com eritrócitos (E) revestidos unicamente com anticorpo IgG (A). Por isto, este terceiro tipo de roseta é denominada "roseta EA" e caracteriza estas células M.

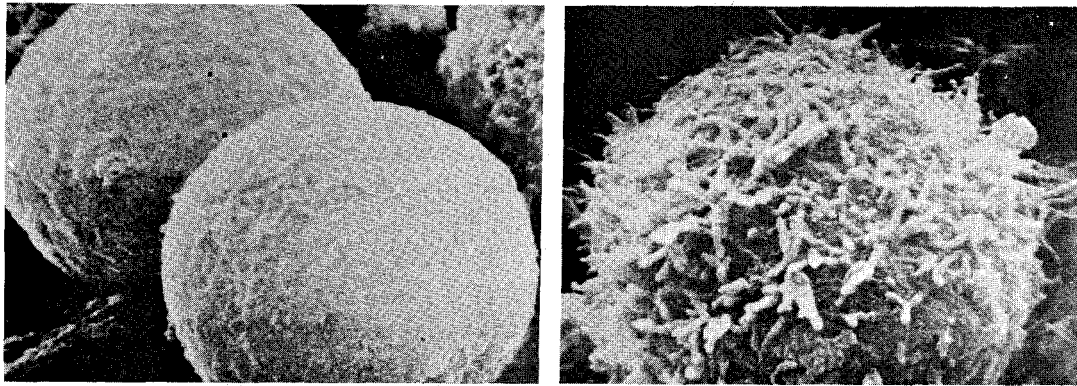


Figura 18.2 — Microfotografia obtida em microscópio de varredura eletrônica de linfócitos T e B (Polliack e cols.: J. Exper. med. 138: 607, 1973). Entretanto, trabalhos recentes demonstraram que esta diferença é possivelmente um simples artefato de técnica (R. Braylan, com. pessoal, 1977).

Modelo para o estudo das doenças linfoproliferativas baseado nas respostas imunológicas dos linfócitos aos estímulos antigênicos

Recentemente, Lukes e seus colaboradores propuseram uma nova classificação dos linfomas baseados nos progressos atuais sobre a fisiologia linfocitária. Sua hipótese é baseada na presunção de que os linfomas exprimem diferentes estágios da diferenciação normal observada nos linfócitos estimulados. Esta hipótese foi estendida por Piessens a todas as doenças linfoproliferativas. (Ta-

bela XVIII-2)

A primeira célula que pode ser reconhecida na linhagem linfocitária B, em virtude da existência em sua superfície de imunoglobulinas, é o linfócito B "virgem", denominado por Piessens de B₁. Este linfócito ainda não foi exposto ao antígeno, donde sua designação. Esta célula é encontrada na área perifolicular, B dependente, dos gânglios linfáticos. Ao que tudo indica, se uma proliferação

Tabela XVIII-2

**Origem hipotética das doenças linfoproliferativas
da linhagem das células B**

Nível de diferenciação do linfócito	Condição linfo-proliferativa proposta	Comentários
B ₁ (não estimulado)	Leucemia linfocítica crônica	Histologia difusa doença não ganglionar progressão lenta
Linfócitos pequenos clivados	Linfoma linfocítico	Histologia nodular progressão lenta
Linfócitos grandes clivados	Linfoma linfocítico	Nodular — difuso progressividade variável
Linfócitos pequenos não clivados	Linfoma linfocítico Tumor de Burkitt	
Linfócitos B ₂ : imunoblastos grandes não clivados	Linfoma linfocítico Sarcoma imunoblástico de células reticulares	Difusos — rapidamente progressivos
	Imunoblastoma	Consecutivo a estimulação crônica (Lupus eritematoso disseminado, sindr. Sjögren, enxertos)
Linfócito B ₃ (célula memória)	Leucemia linfocítica crônica (?)	Formas com gamopatia monoclonal
Linfócito B ₄ (linfoplasmocitóides)	Doença de Waldenström Doenças das cadeias pesadas	Componentes IGM Frações das cadeias pesadas
Linfócito B ₅ : plasmócito	Mieloma múltiplo	Gamopatias monoclonais (Seg. Piessens)

de células for bloqueada a este nível, resultará na leucemia linfocítica crônica e em certas formas de linfomas difusos bem diferenciados.

Ao ser introduzido o antígeno, várias modificações morfológicas são observadas nos gânglios linfáticos. O antígeno é captado no centro do folículo, principalmente na superfície das células dendríticas reticulares perifoliculares (macrófagos), em íntima associação com linfócitos, e induz a transformação blástica destes linfócitos, resultando na formação dos "imunoblastos". De acordo com Lukes, as várias etapas desta transformação linfocitária podem ser reconhecidas morfológicamente com a formação, em ordem e sucessivamente, de pequenos e grandes linfócitos clivados

seguida pela formação de pequenos e grandes células não clivadas. O linfócito grande, e não clivado, que possui um abundante citoplasma corado fortemente pela pironina, é quase certamente o imunoblasto, derivado do linfócito B. Estas células pironinófilas também são vistas em culturas de tecidos estimuladas. Como era suposto, encontram-se ausentes nos gânglios linfáticos dos portadores de agamaglobulinemia de Bruton. Estes imunoblastos, classificados por Piessens como B₂, são as principais células em divisão no centro folicular estimulado, enquanto as células clivadas são essencialmente células em repouso. Acredita-se que a proliferação de células ao nível da passagem do pequeno linfócito perifolicular para imunoblastos dê

origem às várias formas de linfomas linfocíticos, como será discutido nos próximos parágrafos.

Da divisão do imunoblasto (B_2) surgem duas progêneses distintas. Uma dá origem às células "memória" do tipo B (células B_3), que são pequenos linfócitos destinados a "arquivar" a configuração antigênica aos quais foram expostos e, ao serem novamente expostos aos mesmos, reiniciarem o ciclo de transformação. Provavelmente, as células B_3 dão origem também a quadros de leucemias linfocíticas crônicas e de linfomas bem diferenciados, como sua célula ancestral B_1 .

A outra progênie do imunoblasto B_2 dá origem à célula plasmática linfóide (B_4), que não somente apresenta uma imunoglobulina em sua superfície, mas que também é capaz de secretar esta imunoglobulina. Provavelmente, a doença de Waldenström resulta de um clono originário de células deste nível. O produto final da diferenciação das células B é a célula plasmática, classificada por Piessens como B_5 . A malignização ao seu nível dá origem ao mieloma múltiplo.

Esta classificação é extremamente atraente, e representa sem dúvida um avanço no conhecimento destas condições. Contudo, é preciso não esquecer que não se dispõe no momento de provas que as morfologias destas diferentes neoplasias reflitam realmente este nível de diferenciação linfocitária a que supostamente pertencem. Trata-se apenas do que se poderia chamar de uma hipótese de trabalho, cuja veracidade tem de ser testada em condições clínicas e experimentais.

A maturação da célula T, muito presumivelmente, segue uma linha similar à das células B. Um linfócito T_1 não comissionado poderá transformar-se num imunoblasto T_2 em contato com o antígeno. A progênie das células T_2 consiste na linhagem das células T "memória" T_3 e na linhagem das células efectoras da imunidade celular, T_4 : células matadoras ("Killer cells"), células auxiliares (hel-

per cells), etc. No momento, não se dispõe de demonstrações in vitro suficientemente claras destes diferentes estágios para poder-se tentar uma correlação dos mesmos com as diferentes doenças linfoproliferativas originárias das células T. Por isso, não é possível efetuar-se uma classificação funcional das doenças linfoproliferativas T. (Piessens)

Classificação imunológica das doenças humanas linfoproliferativas

Os métodos para classificar os linfócitos B e T têm sido aplicados às doenças linfoproliferativas para determinar a natureza celular de seus componentes. Isto permitiu classificar estas entidades em doenças de linfócitos T ou B. Entretanto, como já foi salientado, estas classificações carecem de algumas comprovações fundamentais, das quais a mais importante é demonstração inequívoca de que os linfócitos que sofreram transformações malignas retêm as mesmas características de membrana dos linfócitos normais dos quais provieram.

Por outro lado, a identificação dos linfócitos B, baseada apenas na existência de imunoglobulinas de superfície, merece algumas observações. As imunoglobulinas de superfície nestes linfócitos neoplásicos podem ter as seguintes origens, pelo menos teoricamente: 1) serem, de fato, um componente intrínseco da superfície celular, atestando a efetiva origem B do linfócito; 2) resultar da adsorção passiva da membrana celular de imunoglobulinas solúveis presentes no soro ou nos meios de cultura; 3) serem o resultado de uma reação imunológica. Seriam, nestes casos, anticorpos secretados pelos linfócitos B normais contra os linfócitos neoplásicos.

Com estas restrições, a tentativa de classificação das doenças linfoproliferativas B encontra-se sumariada na Tabela XVIII-2, de acordo com Lukes e Collins, modificada por Piessens. A estes tipos poderia acrescentar-se a forma retículo-histiocítica M, que seria o retículo-

sarcoma do tipo M (Hansen e Good).

Por outro lado, na Tabela XVIII-3 estão correlacionadas as condições em

que foi possível *de fato* demonstrar a origem linfocitária, B ou T, de seus componentes celulares.

Tabela XVIII-3

**Classificação das doenças
linfoproliferativas de acordo com
o tipo celular originário**

Afecções de células B:

1. Leucemia linfocítica crônica — quase todos os pacientes.
2. Linfomas linfocíticos — cerca de 60% dos casos. As formas B são mais comuns nos casos com histologia do tipo nodular e nos pacientes mais idosos.
3. Leucemia de células em "cabeleira" (origem histiocítica?)
4. Doença de Waldenström.
5. Doenças de cadeias pesadas.
6. Mieloma múltiplo.

Afecções de células T:

1. Leucemia aguda linfoblástica: em cerca de 25% dos casos.
2. Leucemia linfocítica crônica: em raros casos atípicos, em geral exibindo grande esplenomegalia e cursos progressivos.
3. Linfomas linfocíticos: cerca de 40% dos casos. As formas T são mais comuns nos tipo de histologia difusa que ocorrem em pacientes mais jovens.
4. Síndrome de Sézary. Micose fungóide?
5. Doença de Hodgkin?

**Breve discussão dos diferentes tipos de
doenças linfoproliferativas**

Leucemia linfoblástica aguda — a maioria dos linfoblastos na LLA não apresentam marcadores B ou T. Sua origem não pode ser demonstrada, pois, com os métodos atualmente disponíveis. Em cerca de 25% dos casos, entretanto, é possível provar que os linfoblastos leucêmicos formam rosetas E, o que sugere sua origem T. Estes casos, possivelmente, teriam uma evolução mais aguda e seriam formas mais leucêmicas e tumorais, muito especialmente mediastinais.

Leucemia linfocítica crônica — a maioria dos pesquisadores concorda que quase todos os linfócitos de uma alta porcentagem de casos de LLC são de origem B. Possivelmente, o número de linfócitos T residuais é correlacionado com a atividade da doença e reflete o mecanismo normal de rejeição destas células normais às células B leucêmicas.

Uma minoria de pacientes portadores de leucemia linfocítica crônica são da variedade T. Na série de Seligmann, isto representaria menos de 3% dos pacientes. A evolução destes casos é muito mais grave do que nas formas usuais, e os linfócitos na periferia apresentam mais o aspecto de "prolinfócitos". É possível que esta forma represente apenas uma exteriorização leucêmica de um linfossarcoma T.

Leucemia de células em cabeleira ("hairy cell leukemia") — Esta doença caracteriza-se por uma esplenomegalia volumosa, com a presença de células em cabeleira no sangue periférico. A verdadeira natureza desta condição permanece obscura, mas a microscopia eletrônica de varredura demonstra a presença de vilosidades na superfície das células leucêmicas semelhantes às dos linfócitos B

normais. Entretanto, o núcleo demonstra a presença de indentações semelhantes às dos monócitos.

Linfomas linfocíticos — os estudos de células em suspensão provenientes de linfomas linfocíticos demonstraram que existem variedades B e T destes linfomas. O mesmo foi confirmado pelo estudo de cortes de gânglios, estudado com diferentes métodos, inclusive com microscopia de varredura. As formas nodulares de linfomas foram prevalentemente do tipo B, e as formas difusas do tipo T. A proporção de linfomas B e T é aproximadamente de 2:1. Os adultos apresentam com mais frequência a variedade B, e as crianças e jovens mais a variedade T.

Síndrome de Sézary — esta forma de linfoma é caracterizada por uma infiltração difusa eritrodérmica da pele e presença no sangue circulante de células contendo um núcleo de aspecto cerebriforme. Os linfócitos são caracteristicamente do tipo T (Prunieras). Quanto à micose fungóide, um outro tipo de linfoma cutâneo, a sua origem T ainda não foi demonstrada de uma maneira tão convincente.

Doença de Waldenström — as células da doença de Waldenström não secretam apenas IgM, como o carregam em sua superfície. Estas células derivam-se claramente da progênie B (B_1).

Mieloma múltiplo — as células plasmocíticas do mieloma secretam imunoglobulinas, característica fundamental das células B diferenciadas em plasmócitos (nível B_2).

Doença de Hodgkin — nesta condição foi apenas possível demonstrar que a imunidade celular encontra-se gravemente comprometida. A origem da célula de Stenberg, elemento maligno básico desta entidade, continua objeto de especulação. Classicamente, sempre foi admitido que se originasse de uma cé-

lula reticular (Order e Hellman). Entretanto, sua origem linfocitária já foi admitida: seria uma "expressão poliplóide de um linfócito transformado" (Tindle e colaboradores). Este linfócito maligno teria sua origem facilitada pela depressão da imunidade celular, que "permitiria" o aparecimento deste clones celular maligno (Hansen e Good).

Modelo de Lennert para a classificação das sub-populações linfocitárias

Conforme pode-se ver na Figura 18.3, as sub-populações linfocitárias podem ser classificadas, segundo Lennert, de uma maneira e com uma nomenclatura ligeiramente diferente da que foi exposta. Esta classificação, de fato, baseia-se em algumas noções próprias sobre a caracterização dos linfócitos, sobretudo os encontrados no centro do folículo linfóide. Estas células, denominadas por Lukes e Collins como clivadas e não clivadas, são classificadas como centroblastos (em sua primeira classificação Lennert as denominava "germinoblastos").

Na concepção de Lennert, os linfócitos são derivados de um tipo de célula hematopoietica pluripotente ("stem cell"), que difere daquela que dá origem às três séries medulares. Estas células pluripotentes especiais dão origem às séries linfocíticas T e B. Os linfócitos T são encontrados nas áreas timo-dependentes do tecido linfóide periférico, como, por exemplo, na área para-cortical dos gânglios linfáticos. A estimulação antigênica induz os linfócitos T a transformarem-se em grandes células pirronófilas (*imunoblastos T*). Estas células ou morrem ou dão origem ao pequeno linfócito T, o qual reage de modo mais rápido e com uma multiplicação maior ao estímulo do mesmo antígeno. Lennert denomina este linfócito pequeno T_2 , em oposição ao linfócito não comissionado, que denomina T_1 .

Já na linhagem dos linfócitos B, quando um linfócito virgem B_1 é ex-

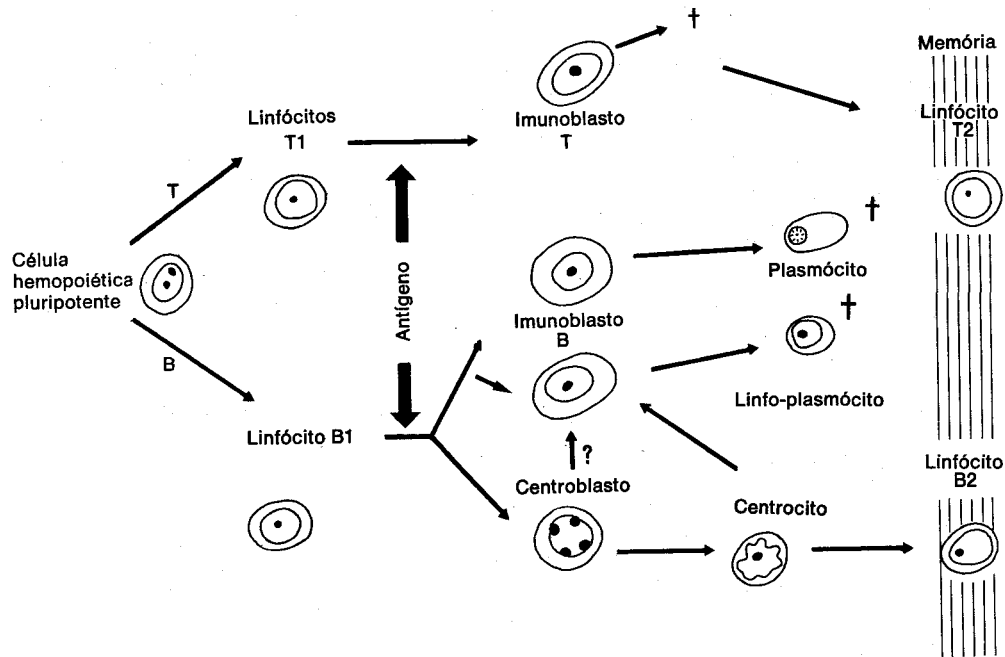


Figura 18.3 — Os dois sistemas linfocitários, em um esquema simplificado, segundo Lennert.

posto a um antígeno, pode-se processar seu desenvolvimento em duas direções: a) o linfócito pode-se transformar numa grande célula pironinófila (*imunoblasto B*). Esta célula é a precursora tanto da célula linfoplasmocitóide, que produz IgM, quanto de células plasmáticas típicas, que produzem principalmente IgG e IgA; b) outros linfócitos B₁ agregam-se e formam o centro germinal e dão origem também a células blásticas volumosas, denominadas por Lennert **centroblastos**. Estas células multiplicam-se com muita rapidez e dão origem a formas polimorfas menores, denominadas **centrócitos**, dos quais se originam os linfócitos B₂. O centro germinativo destina-se principalmente a produzir células precursoras da plasmocitopoiese.

Baseado nesta concepção sobre a proliferação linfocitária, Lennert desenvolve sua atual classificação dos linfomas, conhecida como "Classificação de Kiel, 1974". A mesma será sumariamente exposta no próximo capítulo. Um dos elementos morfológicos mais valorizados

pelo pesquisador germânico é a localização dos nucléolos: bem centrados nos imunoblastos, excêntricos nos centroblastos. Além, do que, utiliza, como é evidente, outros elementos citológicos e imunológicos, como a pesquisa de marcadores de membrana.

Referências bibliográficas

- Aisenberg, A.C. and Long, J.C. Lymphocyte surface characteristics in malignant lymphoma. *Am. J. Med.*, 58: 300, 1975.
- Allison, A.C. e Davies, A.J.S.: Requirement of thymus-dependent lymphocytes for potentiation by adjuvants of antibody formation. *Nature* 233: 330 1971.
- Alper, C.A.: B-lymphocyte malignancy. *New Engl. Med.* 289: 154, 1973.
- Craddock, C.G., et al. Lymphocytes and the immune response. *New Engl. J. Med.*, 285: 324, 1971.
- Davis, S.: The variable pattern of circulating lymphocyte subpopulation in chronic lymphocytic leukemia. *New Engl. J. Med.*, 294: 1150, 1976.
- Epstein, A.L. e Kaplan, H.S.: Biology of the human malignant lymphomas. *Cancer*, 34: 1851, 1974.
- Gajl-Peczalska, K., et al. B and T cell lymphomas. Analysis of blood and lymph no-

- des in 87 patients. Am. J. Med., 59: 674, 1975.
- Hansen, J.A. e Good, R.A.: Malignant disease of the lymphoid system in immunological perspective. Human Pathology 5: 567, 1974.
 - Jaffé, E.S., et al. Nodular lymphoma: evidence for origin from follicular B lymphocytes. New Engl. J. Med., 290: 813, 1974.
 - Piessens, W.F.: New concepts in the biology of lymphomas. In: Post Graduate Course in Clinical Hematology (February 23-25, 1976). Harvard Medical School. Boston, Massachusetts. Course Directors: Moloney, W.C., Bunn, H.F. e Rosenthal, D.S. Syllabus, tópico 7.
 - Piessens, W.F. et al. Lymphocyte surface immunoglobulins. Distribution and frequency in lymphoproliferative diseases. New Engl. J. Med., 288: 176, 1973.
 - Pincus, S., et al. Increased proportion of complement-receptor lymphocytes in the peripheral blood of patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood, 40: 302, 1972.
 - Preud'homme, J.L. and Seligmann, M. Surface bound immunoglobulins as a cell marker in human lymphoproliferative diseases. Blood, 40: 777, 1972.
 - Prunieras, M.: Le Syndrome de Sézary: existe-t-il? Nouv. Rev. Franc. d'Hemat. 13: 237, 1973.
 - Lennert, K.: Morphology and classification of malignant lymphomas and so-called reticuloses. Acta Neuropathologica Supplementum VI: 1. 1974.
 - Lukes, R.J. and Collins, R.D. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. Cancer, 34: 1488, 1974.
 - Lukes, R.J. e Collins, R.D.: New approaches to the classification of lymphomas. Brit. J. Cancer 31, Supplement nº II 1. 1975.
 - Lutzner, M., et al. Cutaneous T cell lymphomas: The Sezary syndrome, Mycosis Fungoides and related disorders. Ann. Int. Med., 83: 534, 1975.
 - Salmon, S.E. and Seligmann, M. B cell neoplasia in man. Lancet II, 1230, 1974.
 - Sen, L. and Borella, L. Clinical importance of lymphoblasts with T markers in childhood acute leukemia. New Engl. J. Med., 292: 828, 1975.
 - Symposium on Non-Hodgkin Lymphomata. British Journal of Cancer 31 Supplement Nº II.

Adenomegalias reativas - mononucleose infecciosa

Sob este subtítulo serão discutidas as principais causas que determinam adenomegalias clinicamente importantes, sejam de caráter geral ou localizado.

O conhecimento destas síndromes é extremamente importante, sobretudo no que concerne ao seu diagnóstico diferencial com entidades hematológicas malignas.

As adenomegalias podem ser classificadas em dois grupos principais: as formas localizadas, ou adenomegalias de drenagem, e as formas disseminadas. Estas últimas freqüentemente se acompanham de esplenomegalia e, por vezes, de hepatomegalia. Não raramente, também apresentam manifestações cutâneas fugazes.

As principais formas regionais podem ser discutidas segundo o critério de sua localização prevalente.

As formas *occipitais* são vistas como processos reativos às infecções do couro cabeludo. Raramente têm maior importância clínica. As formas *pré-auriculares* são freqüentemente correlacionadas com a "*síndrome óculo-glandular*", cuja principal etiologia é o tracoma. Esta síndrome também pode ser vista na infância, tendo como etiologia infecções por adenovírus. Os gânglios *submandibulares* aumentados quase sempre são dependentes de processos infecciosos orais, como os dentários ou a gengivo-estomatite herpética, etc.

Os gânglios *cervicais* são encontrados aumentados com muita freqüência, sobretudo na infância. A causa mais freqüente é a infecção das vias aéreas superiores, nas quais é possível encontrar adenomegalias de dimensões modestas, com gânglios ligeiramente dolorosos, sem reação inflamatória peri-ganglionar. O agente mais comum destas condições é o *Streptococcus pyogenes* e o *Staphylococcus aureus* (Zuelzer e Kaplan). Raramente pode ocorrer supuração.

A tuberculose pode determinar aumento importante dos gânglios cervicais, que se apresentam coalescentes, firmemente aderidos aos planos circunvizinhos. O envolvimento é bilateral, e a radiografia do tórax demonstra comprometimento pulmonar quando o agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis*. Os testes cutâneos de hiperergia tu-

berculínica são fortemente positivos. Nas adenomegalias conseqüentes a micobactérias atípicas, o envolvimento cervical é por vezes unilateral, e a radiografia do tórax é normal. Em qualquer destas condições pode ocorrer a fistulização.

Em alguns casos, **processos micóticos**, como a blastomicose ou a actinomicose, podem determinar presença de adenomegalias. Em geral o diagnóstico é facilmente efetuado pela existência de comprometimento cutâneo ou pulmonar associados e pela demonstração do agente etiológico.

Uma forma de adenopatias cervical não inflamatória foi descrita recentemente no Japão e no Hawai (Kawasaki e cols.). A síndrome foi denominada "**linfonodal cutâneo-mucosa**", e é uma doença inflamatória aguda com febre, adenomegalia cervical, hiperemia das superfícies palmar e plantar seguida por descamação e exantema polimorfo generalizado e infecções das conjuntivas. Cerca de 2% dos pacientes faleceram de infarto do miocárdio, e a necrópsia demonstrou a existência de trombose e aneurismas coronarianas. Foram isolados dos gânglios corpúsculos com a estrutura de riquetsias.

Outros processos regionais podem ser vistos em gânglios de drenagem dos membros. Quase sempre são adenomegalias satélites de infecções piogênicas, facilmente demonstráveis. A denominada "**doença da arranhadura do gato**" caracteriza-se por um aumento importante de gânglios, em geral de localização axilar ou inguinal, mas os gânglios cervicais ou faciais podem ser comprometidos, se são os sítios de drenagem da inoculação. O aumento do gânglio é caracteristicamente assimétrico, e sempre pode ser demonstrada a lesão inicial, que pode assemelhar-se a uma mordida de inseto ou a um furúnculo. O diagnóstico é efetuado pela história de contato com gato, presença de adenomegalia assimétrica mais a lesão primitiva e pelo teste intradérmico. A biópsia pode esclarecer o diagnóstico mas pode também induzir a erros importantes (Carithers).

No diagnóstico de adenomegalias inguinais deve também ser considerado o linfogranuloma venereum e a sífilis. Esta também deve ser considerada em adolescentes, mesmo com adenomegalias cervicais. Sobretudo quando se acompanha de manifestações cutâneas, pode compor um quadro muito semelhante ao da mononucleose, o que já foi visto pelo autor em mais de uma oportunidade. Estes quadros são vistos sobretudo em "hippies" e componentes da denominada sociedade "permissiva".

A síndrome mononucleose infecciosa

A forma mais importante de alargamento reativo de gânglios cervicais, vista sobretudo na infância e na adolescência, deve-se à denominada **síndrome mononucleose**. Esta condição clínica é determinada por infecção pelo vírus Epstein-Barr, em sua forma clássica, com reação de Paul-Bunnell positiva. Mas também pode ser conseqüente à infecção pelo vírus de inclusão citomegálica ou à toxoplasmose. Em alguns casos é impossível, mesmo com métodos virológicos e imunológicos refinados, demonstrar o agente etiológico da síndrome, sendo muito provável que outros vírus ou outros fatores etiológicos também possam desencadear o mesmo quadro.

A condição caracteriza-se clinicamente, em sua forma típica, pelo aparecimento de febre, angina, que por vezes assume aspecto difteróide e aparecimento de aumento dos gânglios cervicais ou linfo-adenomegalia generalizada, acompanhada ou não de esplenomegalia e raramente por discreto aumento do fígado. Nesta fase inicial pode surgir um fino exantema, que pode trazer dificuldade no diagnóstico diferencial com outras entidades que determinam erupções cutâneas semelhantes, como a rubéola. Entretanto, nesta, a adenomegalia é muito menos acentuada e quase sempre restrita aos gânglios retro-auriculares, e a manifestação cutânea muito mais prevalente. Na mononucleose infecciosa os gânglios podem tornar-se muito volumo-

sos e sugerir um quadro tumoral. Em raros casos observa-se um grau mínimo de icterícia, que raramente pode atingir níveis que simulem um quadro de hepatite infecciosa. Em outros casos, a febre pode ser elevada e o quadro clínico tende a assumir um aspecto tifóide. Ao fim de alguns dias esta febre elevada cai, mas uma febre de intensidade moderada pode persistir por algumas semanas. Os gânglios regridem progressivamente, assim como os fenômenos gerais, e o paciente pode retornar às suas atividades habituais ao fim de 3 ou 4 semanas, nos casos não complicados, como é usualmente visto nesta condição benigna. Raramente podem surgir complicações, como manifestações purpúricas trombocitopênicas ou anemia hemolítica imunológica, ou podem ser observadas complicações neurológicas, como meningites assépticas, encefalites e síndrome de Guillain-Barré. Na experiência do autor, as manifestações articulares fugazes são vistas com certa frequência.

O *diagnóstico* da forma típica da condição é baseado na síndrome clínica febril-adenomegálica, no exame do sangue periférico e no estudo sorológico. O exame do sangue periférico demonstra no início da enfermidade uma intensa leucopenia, com desvio para esquerda muito acentuado; por vezes há forte neutropenia e mesmo agranulocitose. Nesta fase são vistos alguns linfócitos com citoplasma hiperbasófilo, mas o exame hematológico pode sugerir um quadro tifóide. Num prazo relativamente curto surge uma linfocitose em geral intensa, com presença de numerosos linfócitos com citoplasma hiperbasófilo, de aspecto esponjoso e núcleo de rede cromatínica mais ou menos delicada, assumindo ora o aspecto monocitóide, ora o linfo-plasmocitóide (Plancha M). Estas células foram descritas e classificadas por Downey em seu tratado, e são frequentemente designadas com o seu nome. Trata-se, ao que tudo indica, de linfócitos B estimulados, ou imunócitos e imunoblastos. Podem ser encontrados em qualquer condição com intensa rea-

tividade do sistema linfóide B-dependente, como nas viroses de um modo geral e em outras condições imunes. Entretanto, o seu número na mononucleose é muito elevado e quase sempre atinge a mais de 1.000 destas células por mm³, sendo sua presença nestas cifras sempre muito sugestiva da condição. Deve ser diferenciada dos linfoblastos da leucemia linfocítica aguda, o que em geral é fácil, pois nesta há uma monotonia celular, e as atípicas são muito mais marcadas. O mesmo não pode ser dito das manifestações leucêmicas dos linfomas, cujas células podem assemelhar-se muito às da mononucleose, embora existam distorções que quase sempre permitem ao citologista experimentado estabelecer a distinção (Plancha M). Estas células diminuem gradualmente com a involução da doença, mas podem persistir no sangue periférico por muito tempo após a cura clínica do paciente.

O estudo sorológico demonstra, nos casos típicos de etiologia do vírus Epstein-Baar, a presença de uma reação de Paul-Bunnell positiva. Este teste, proposto por aqueles autores em 1932, e amplamente investigado em nosso meio por Paulo de Góes, caracteriza-se pela capacidade que apresentam os soros dos indivíduos portadores de mononucleose infecciosa de aglutinar hemácias de carneiro. São denominadas anticorpos heterófilos porque obviamente estas células não são os agentes imunogênicos que deram origem a estes anticorpos. Estes, que foram identificados como de natureza IgM, também podem ser encontrados na doença do soro e em alguns indivíduos normais. Entretanto, pela técnica de absorção proposta por Davidson, é possível diferenciá-lo: no caso de anticorpos resultantes da doença do soro há absorção pelo rim de cobaio e eritrócitos de boi. No caso da mononucleose, há absorção completa apenas pelos glóbulos de boi e nenhuma pelo rim de cobaio. As aglutininas encontradas em indivíduos normais, denominadas Forssman, são absorvidas unicamente pelo rim de cobaio. Modernamente, foi desenvolvido

um teste por Wöllner, que descobriu que os receptores dos anticorpos da mononucleose nos eritrócitos do carneiro são destruídos por vários enzimas vegetais, inclusive a papaína. Estas células são facilmente aglutináveis pela remoção do ácido siálico de sua superfície, reduzindo sua carga elétrica e tornando-as mais facilmente aglutináveis. Em consequência, se um soro normal e um de mononucleose são testados com eritrócitos tratados e não tratados pela papaína, o soro normal dá títulos muito mais altos que o procedente de um paciente com mononucleose (teste de Wöllner). Como todos estes testes consomem tempo, Hoff e Bauer introduziram um teste rápido em lâmina, denominado "*mono-teste*", que utiliza hemácias de cavalo formolizadas. Este teste, entretanto, tem uma sensibilidade mais baixa e menos especificidade. Pode ser considerado apenas como um teste presuntivo. Como é essencial a adsorção para obter-se esta especificidade, Lee, Davidson e outros, desenvolveram um teste em lâmina em que as absorções são efetuadas com a combinação clássica de rim de cobaia e eritrócitos de boi, utilizando uma fina suspensão do primeiro e o estroma do segundo. A sensibilidade do teste foi melhorada com a utilização de hemácias de cavalos. Este método é conhecido como "*Monospot*", e constitui hoje em dia a melhor técnica para o diagnóstico da condição. (Sittes e Leikola).

A mononucleose pode, ao par destes anticorpos, produzir uma grande variedade de imunoglobulinas, das quais a mais comum é uma aglutinina de frio com especificidade anti-i, que pode ocasionalmente determinar uma anemia hemolítica. A eletroforese das proteínas demonstra sempre um aumento importante da fração gama, e a dosagem das imunoglobulinas demonstra um aumento de IgM.

Ao par desta mononucleose clássica, têm sido descritos alguns casos de mononucleose secundária à transfusão de sangue. Ao contrário da forma usual, cujo tempo de incubação é de 30 a 40

dias, esta forma "soro-homóloga" tem um tempo de incubação de 18 a 21 dias, o que está de acordo com a suposição que a fase invasiva foi contornada (Evans). A evolução clínica é semelhante à da forma usual.

Todos estes casos são considerados como formas clássicas da condição, Paul-Bunnell-positivas, dependentes, ao que tudo indica (Henle), da infecção pelo vírus Epstein-Barr. (*) A síndrome clínica febre-adenomegalias-linfócitos atípicos no sangue periférico pode ser encontrada com uma sorologia negativa, como já foi dito. Em alguns casos, isto se deve ao vírus da inclusão citomegálica (vírus CMV), embora esta infecção seja encontrada com mais frequência na denominada "síndrome pós-perfusão" (Kantor e Goldbaerg), que se caracteriza por manifestação febril em pós-operatório de indivíduos politransfundidos, com um exame hematológico semelhante ao da mononucleose. O exame clínico é em geral caracterizado por hêpato-esplenomegalia e não por adenomegalias, o que talvez se explique pela introdução do vírus por via sangüínea. Entretanto, o vírus CMV parece ser responsável por 43 a 60% dos casos de mononucleose sem anticorpos-heterófilos (Klemola e cols., Jordan e cols., Klemola e Kaariainen). Esta condição apresenta uma faringite e uma reação ganglionar menos intensas que a mononucleose clássica, e talvez seja a forma vista mais habitualmente entre nós, pois a experiência demonstra que a maioria dos casos de mononucleose vistos no Rio de Janeiro são atípicos e apresentam uma reação de Paul-Bunnell negativa. Há por vezes uma identidade clínica completa entre ambas as formas de mononucleose, ou seja, dependentes do vírus EB e CMV. Além deste fator etiológico, existe um grupo de pacientes por agentes desconhecidos, como já foi dito, denominado

(*) Com referência à correlação do vírus Epstein-Barr com o linfoma de Burkitt e a leucemia linfocítica, o leitor deve procurar o Capítulo XIX: Linfomas (etiologia).

por Evans (1972) "mono-like syndromes". Uma condição capaz de apresentar uma evolução clínica muito semelhante à da mononucleose é a forma ganglionar da *toxoplasmose*, que pode mesmo apresentar um hemograma com um número elevado de linfócitos atípicos. Sempre que um quadro de "mononucleose" apresentar uma evolução mais tórpida do que a usual é preciso lembrar da possibilidade de toxoplasmose. No entanto, a existência de uma reação de Sabin-Feldman, ou de um teste de fixação de complemento em título elevado, indica apenas que o paciente esteve exposto à infecção e não que esteja com a infecção ativa. Para isto é essencial que se demonstre que o título apresente aumento progressivo (Jones e cols.). A demonstração cabal somente é dada pelo isolamento do parasita por inoculação em animais de laboratório ou pela identificação microscópica do *Toxoplasma gondii* em material proveniente de tecidos infectados. A técnica da imunofluorescência tanto é positiva na vigência da infecção quanto nos indivíduos que tiveram infecção recentemente, não se prestando, pois, para o diagnóstico.

Em todas estas condições determinantes da "síndrome mononucleósica", independente do agente etiológico, o estudo laboratorial demonstra quase sempre um certo comprometimento hepático, expresso por uma moderada elevação das transaminases, especialmente a glutâmico-pirúvica. Os outros exames são em geral normais, com exceção das provas de floculação, como a cefalina-colesterol, que dão sempre reações positivas. Estes últimos métodos têm caído gradualmente em desuso. A presença de uma transaminase glutâmico pirúvica moderadamente alterada pode representar um subsídio diagnóstico importante num quadro clínico duvidoso. Serve sobretudo para diferenciar das leucoses linfoblásticas, o que pode ser importante quando não se dispõe de um citologista experimentado: nestas condições malignas, em seu início, estes exames são sempre normais.

A *evolução* da mononucleose, tanto com anticorpos heterófilos presentes quanto nas formas negativas, é sempre benigna. Os raros casos graves devem se sobretudo à rotura esplênica e a complicações neurológicas, estas muito infrequentes. Não existe *tratamento* específico. Se o paciente apresentar uma sintomatologia muito exuberante, com febre elevada e comprometimento do estado geral, um rápido alívio pode ser obtido pela administração de doses de 40 a 60 mg de prednisona, para um adolescente ou um adulto e de doses proporcionalmente menores para crianças. Há uma rápida redução das adenomegalias e diminuição ou desaparecimento da febre. Logo após a melhoria do quadro agudo o corticóide deve ser suspenso (em geral em uma semana), e o paciente evolui naturalmente, por vezes com febrícula, até a cura completa ao fim de 4 a 6 semanas. Contudo, em geral, não é necessário administrar qualquer medicamento, com exceção de antitérmicos e analgésicos. Os antibióticos não têm qualquer indicação, com exceção de complicações bacterianas associadas. O uso generalizado de gama-globulina não tem qualquer fundamento científico e é mesmo paradoxal numa condição que apresenta cifras tão altas de imunoglobulinas. As complicações, como a anemia hemolítica e a púrpura trombocitopênica respondem bem ao tratamento com glicocorticóides. Em raros casos a condição pode desencadear uma púrpura trombocitopênica crônica ou uma anemia hemolítica persistente, como é discutido nos respectivos capítulos.

A forma de mononucleose secundária à toxoplasmose é tratada com a combinação de daraprim na dose de 50 mg diários, reduzidos após uma semana para 25 mg, e sulfadiazina, na dose de 4 gr diárias. O paciente deve realizar hemograma duas vezes por semana, pois o daraprim é uma droga antifólica e pode determinar neutropenias graves. O paciente deve receber um suplemento intramuscular de Fator citrovorum (Leucovorin). Estas doses são adequadas a

um adulto de peso normal e devem ser ajustadas para uso infantil. Um mês de tratamento parece constituir prazo adequado.

Referências bibliográficas

- Carithers, H.A. e al: Cat-scratch disease: Its natural history. *JAMA* 207: 312, 1969.
- Conrad, M.E.: Hematologic manifestations of parasitic infections. *Seminars in Hematology* 8: 267, 1971.
- Davidson, I. e Lee, C.L.: Serologic diagnosis of infectious mononucleosis. A comparative study of five tests. *Amer. J. Clin. Path.* 41: 115, 1964.
- Evans, A.S.: Infectious mononucleosis and other mono-like syndromes. *N. Engl. J. Med.* 282: 1068, 1970.
- Góes, P. de: Estudos sobre a mononucleose infecciosa. Tese. Faculdade Nacional de Medicina. Rio de Janeiro. 1942.
- Hoff, G. e Bauer, S.: A new rapid slide test for infectious mononucleosis. *JAMA*: 194: 119, 1965.
- Jones, T.S., Kean, B.H. e Kimball, A.C.: Toxoplasmic lymphadenitis. *JAMA* 192: 87, 1965.
- Jordan, M.C.: Nomenclature for mononucleosis syndrome. *JAMA* 234: 45, 1975.
- Kantor, G. e Goldberg, L.S.: Cytomegalovirus-induced post-perfusion syndrome. *Seminars in Hematology* 8: 261, 1971.
- Kawasaki, T. et al: A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *Pediatrics* 54: 271, 1974.
- Klemola, E. et al: Infectious mononucleosis-like disease with negative heterophil agglutination test: clinical features in relation to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus antibodies. *J. Infect. Dis.* 121: 608, 1970.
- Klemola, E. e Kaariainen, L.: Cytomegalovirus as a possible cause of a disease resembling infectious mononucleosis. *Br. Med. Jour.* 2: 1099, 1965.
- Lee, C.L., Davidson, I. e Panczyszyn, O.: Horse agglutinins in infectious mononucleosis. II: The spot test. *Amer. J. Clin. Path.* 49: 12, 1968.
- Stites, D.P. e Keikola, J.: Infectious mononucleosis. *Seminars in Hematology* 8: 243, 1971.
- Zuelzer, W.W. e Kaplan, J.: The child with lymphadenopathy. *Seminars in Hematology* 12: 323, 1975.

Capítulo XIX

Os linfomas - Doença de Hodgkin Linfomas linfocíticos e histiocíticos

Introdução

Por linfomas entende-se processos de natureza neoplásica focais próprios do sistema linforeticular. Os linfomas podem assestar-se principalmente em gânglios linfáticos, sendo então denominados ganglionares ou linfonodais, como podem iniciar-se em estruturas linforeticulares não ganglionares, sendo então denominados linfomas extra-ganglionares ou extra-nodais, como por exemplo os linfomas primários do tubo digestivo e da pele.

Histórico

Kaplan (1972), na sua recente monografia sobre a doença de Hodgkin, efetuou uma excelente revisão histórica dos linfomas. A primeira descrição detalhada e científica de um linfoma deve-se a Hodgkin em comunicação apresentada à "Medical-Chirurgical Society", em 10 de janeiro de 1832, em Londres. Entretanto a publicação desta comunicação despertou pouca atenção da classe médica, até que Wilks retornou ao assunto em 1856

e propôs que se designasse a enfermidade como doença de Hodgkin. Em 1898, Sternberg publicou uma descrição detalhada das células gigantes encontradas em casos de "pseudoleucemia" e concluiu que a doença seria um tipo de tuberculose, apresentando uma célula semelhante a que Langhans tinha descrito, em 1872, naquela infecção. Em 1902, Dorothy Reed, num erudito artigo, delineou claramente a especificidade da doença de Hodgkin como uma entidade com uma nosologia perfeitamente definida e descreveu sua patologia detalhadamente, inclusive a presença das células gigantes, designadas hoje também com o seu nome. Em 1893 Kundrat descreveu o linfosarcoma, e Ewing a proliferação das células reticulares em 1913. Esta entidade foi designada como reticulosarcoma em 1928, por Oberling. Em 1925, Brill e, em 1927, Symmers, descreveram o linfoblastoma folicular gigante, embora fosse necessário decorrerem muitos anos para estas entidades serem reconhecidas como linfomas. Em 1958, Burkitt descreveu o linfoma africano.

Etiologia

A etiologia dos linfomas permanece desconhecida. A maioria dos mecanismos postulados para o desencadeamento das leucemias é aplicável aos linfomas, sobretudo em suas formas não-hodgkinianas. Várias teorias foram propostas considerando os linfomas como condições infecciosas, hereditárias, resultantes de exposições a agentes mutagênicos, desordem imunológicas e, finalmente, uma doença neoplásica. O conceito mais aceito na atualidade é de que os linfomas tenham uma etiologia viral, associada a uma resposta imunológica atípica (Aisenberg, 1973).

Uma série de estudos em animais demonstrou a existência de linfomas determinados por vírus. O trabalho fundamental deve-se a Gross, em 1951, que demonstrou que filtrados acelulares preparados de linfomas espontâneos de camundongos do tipo AKR podem induzir leucemia linfática nos camundongos da raça C₃H/Bi. A primeira raça apresenta um alto índice de linfomas espontâneos; a segunda não. Nestes animais, como em outros, foi possível demonstrar a existência de partículas esféricas, presumivelmente virais, denominadas C. A observação de linfomas tímicos murinos induzidos pela radioterapia, conhecida desde 1936, levou também à pesquisa de vírus, tendo Kaplan e colaboradores isolado o vírus RadLV, que também apresenta a morfologia das partículas C.

Infelizmente, quanto à doença humana, não foi possível provar até hoje sua origem viral, embora tenham sido encontradas partículas do tipo C em cortes de tecidos de portadores de linfomas. Uma dificuldade adicional, no que se refere à doença de Hodgkin, é a inexistência de um modelo experimental da doença. Os raros casos de linfomas caninos com morfologia semelhante à doença de Hodgkin são muito escassos e não se prestam para uma investigação planejada (Kaplan, 1972).

A descoberta do tumor de Burkitt trouxe um novo alento às pesquisas. A

apresentação caracteristicamente epidêmica desta condição sugeria fortemente uma etiologia infecciosa, com uma alta possibilidade de transmissão por um inseto. Estudando a condição, Epstein e Barr demonstraram em culturas de tecidos tumorais a presença de um vírus morfológicamente semelhante aos vírus do grupo herpes, que denominaram EB. Casos descritos de tumor de Burkitt não africanos também foram estudados, e foi verificada a presença do vírus EB. Este vírus mostrou-se diferente de todos os vírus conhecidos do grupo herpes, tanto biologicamente como imunologicamente. Testes de imuno-fluorescência, utilizando soros anti-vírus EB, demonstraram fluorescência numa pequena porção de células do tumor de Burkitt. Os antisoros contra vírus conhecidos do grupo herpes não deram reações positivas.

A descoberta mais fascinante, entretanto, coube a Henle e cols., que demonstraram a presença de um vírus herpes-símile, indistinguível morfológica e sorologicamente do vírus EB, na mononucleose infectuosa, da qual é a causa provável. Foi possível também demonstrar que nas células que se multiplicam ativamente na mononucleose infectuosa podem surgir alterações cromossômiais semelhantes às observadas nas células de linhagem do tumor de Burkitt. Todos estes aspectos tornam muito consistente a hipótese da indução viral do processo linfomatoso. No caso da mononucleose, o crescimento celular permaneceria sob o controle da homeostasia normal. Nos casos dos tumores, possivelmente devido à uma deficiência imunológica (Hansen e Good), estas células passariam a proliferar desordenadamente, dando origem a um clone celular maligno.

Estas considerações são reforçadas pela possibilidade da existência de alterações imunológicas prévias em alguns casos de pacientes que desenvolveram linfomas. Por outro lado, as células envolvidas no processo linfomatoso são justamente as células imunologicamente competentes. Os exemplos mais impor-

tantes de aparecimento de linfomas em indivíduos imunologicamente deficientes referem-se aos casos de transplantes e de algumas doenças com desvio imunológico. Têm sido descritos, com uma frequência cada vez maior, o aparecimento de linfomas nos indivíduos que receberam transplantes renais e encontram-se sob tratamento imunossupressor (Pierce e cols.). Igualmente, em outras condições com imunidade alterada, têm sido descritos casos de aparecimento de linfomas, como no lupus sistêmico disseminado (Smith e cols.), na síndrome de Sjögren (Cummings e cols.), e na artrite reumatóide. O autor teve oportunidade de acompanhar, com Vertzman, um caso com artrite reumatóide e tireoidite, de Hashimoto, que desenvolveu linfoma linfocítico com todas suas características neoplásicas invasivas. A paciente encontra-se em tratamento citostático. Também os pacientes com deficiências congênitas imunológicas podem desenvolver quadros de linfomas, como na agamaglobulinemia, na síndrome de Chediak-Higashi e na de Wiskott-Aldrich, assim como na ataxia-telangiectasia (Paterson e cols.).

Todos estes dados clínicos são reforçados por uma série de observações experimentais e pelo aparecimento de um modelo animal de linfoma, a doença do camundongo negro da Nova Zelândia (NZB). Comprovações experimentais também foram obtidas em animais tratados com soro antilinfocítico que desenvolveram linfomas (Burstein e Allison), e na frequência do aparecimento de linfomas em transplantes em animais imunologicamente incompetentes: a doença, desencadeada pela ação imunológica do transplante homólogo contra o hospedeiro, faz com que este desenvolva proliferações linfáticas do tipo linfomatoso (Kaplan e Smithers, 1959). As observações sobre a doença do camundongo da Nova Zelândia revelam que este animal desenvolve uma anemia hemolítica autoimune, uma condição semelhante ao lupus eritematoso e finalmente evolui para o linfoma (Mellors).

Estes argumentos evidenciam, de um modo muito claro, a importância das alterações imunitárias na eclosão dos linfomas. É muito provável que estes desvios imunitários sejam responsáveis tanto por uma proliferação anormal de um clon linfocitário neoformado quanto pela incapacidade do organismo em autopolicar-se e eliminar estas células, reconhecendo-as como estranhas ao organismo (Hansen e Good). Não obstante, é verdade que todos estes argumentos são baseados apenas em analogias e faltam ainda demonstrações experimentais destas asserções.

Além destes fatores virais e imunológicos, deve-se fazer uma breve referência a alguns outros aspectos concernentes à etiologia dos linfomas. O primeiro refere-se à possibilidade de sua indução por agentes físicos ou químicos. Ao que tudo indica, estes fatores, que são tão importantes no desencadeamento das leucemias na infância, têm um papel menor na eclosão dos linfomas, da mesma forma que na leucemia linfocítica crônica. Aliás, tanto esta quanto os linfomas não apresentam um aumento de incidência nos últimos anos, o que favorece a hipótese de que os fatores ambientais têm uma menor influência na eclosão destas condições. Entretanto, um pequeno aumento de incidência de linfomas foi relatado nos sobreviventes de Hiroshima (Anderson e Hishida), e a existência de uma forma de leucemia experimental radioinduzida já foi referida (Kaplan, 1972). Outro aspecto importante é a ocorrência de uma síndrome, com grande semelhança aos linfomas, desencadeada por anticonvulsivantes, especialmente o Dilantin e a Mesantoína (Doyle de Hellstrom). Muitos destes casos, denominados "pseudo-linfomas", podem evoluir mesmo para linfomas malignos (Gams e cols.).

Incidência - Epidemiologia

A "American Cancer Society" estimou que em 1973 surgiriam 4.800 casos novos de doença de Hodgkin e que 3.700

peessoas faleceriam em consequência da doença nos Estados Unidos. Já os linfomas malignos em geral foram responsáveis por 13.063 óbitos em 1971. Como já foi dito, a incidência dos linfomas permanece estacionária: por exemplo, a doença de Hodgkin apresentou uma incidência de 1,4/100.000, em 1941, e de 1,6/100.000, em 1971. Os linfomas surgem em todas as idades, porém apresentam uma maior incidência nos indivíduos velhos, com exceção do Hodgkin, que apresenta duas faixas etárias de maior incidência, uma entre os 15 e 40 anos e outra após os 60 anos (Kaplan, 1972). A incidência é maior no sexo masculino para todos os tipos de linfomas. Vários estudos têm procurado demonstrar a existência de uma incidência familiar entre portadores de Hodgkin. As conclusões, porém, revelam que os familiares de um paciente portador desta condição apenas apresentam um risco ligeiramente aumentado de desenvolver um linfoma em relação à população geral.

Classificação

Os linfomas podem ser classificados, do ponto de vista histopatológico, de acordo com o tipo celular dominante. Basicamente, o gânglio é constituído por células linfocíticas e histiocíticas, donde se depreende a possibilidade de existirem dois tipos principais de neoplasias linfonodais: o linfoma de origem linfocitário, ou seja, linfoma linfocítico, e o linfoma originário da célula reticular ou histiocitária do gânglio linfático, ou seja, o linfoma histiocítico. Classicamente estas formas de linfomas eram denominadas linfosarcoma e retículo sarcoma, designações que vêm sendo abandonadas por motivos vários. Estas duas formas de linfomas, linfocítico e histiocítico, caracterizam-se por uma proliferação monótona do elemento celular próprio, sendo por isto também designados, com muita propriedade, por Lever, **linfomas monomorfos**. Entretanto, desde os fins do século XIX e o início do atual (Sternberg 1898, Dorothy Reed, 1902) foi pos-

sível identificar a doença descrita por Hodgkin, em 1832, como uma forma de linfopatia sistêmica de evolução maligna caracterizada por uma histopatologia ganglionar extremamente pleomórfica. Este fato foi, e continua sendo, um dos aspectos mais desconcertantes numa condição de características neoplásicas, nas quais o monomorfismo e a anaplasia celular constituem regra quase absoluta. Na doença de Hodgkin o tecido ganglionar é substituído por uma população celular heterogênea, na qual incluem-se linfócitos, plasmócitos polimorfo-nucleares, eosinófilos, fibrócitos e fibroblastos, em proporções variáveis de um caso para outro, mas em todas ocasiões tendo como denominador comum a presença de uma célula reticular, binucleada, com nucléolos proeminentes: a célula de Sternberg. Esta célula é absolutamente indispensável para o patologista firmar o diagnóstico da condição. Paralelamente a estes três tipos de linfomas, o linfocítico, o histiocítico e a doença de Hodgkin, foi demonstrado por Brill (1925) e Symmers (1927) a existência de linfomas nos quais, ao invés de haver uma completa destruição da citoarquitetura ganglionar, com um aspecto de infiltração difusa, encontrava-se uma formação macrofolicular: os folículos linfáticos do gânglio fundiam-se, formando grandes folículos, com uma citoarquitetura anárquica, mas ainda com padrão folicular. Aqueles pesquisadores descreveram seus casos como sendo de entidade nosológica nova e autônoma, e a condição foi denominada "linfoblastoma folicular gigante", ou eponimicamente, doença de Brill-Symmers. Entretanto, Rapaport, em 1956, revendo o material das forças armadas americanas, verificou que estas formas macrofoliculares nada mais eram que estágios iniciais de outra forma de linfoma, seja linfocítico, histiocítico ou mesmo a doença de Hodgkin. Esta concepção hoje em dia é universalmente aceita, e os linfomas linfocíticos e histiocíticos são subclassificados como nodulares (isto é, macrofoliculares na terminologia antiga)

ou difusos. Da mesma forma, conforme o grau de maturidade da célula interessada, estas condições são classificadas como de células maduras ou diferenciadas e imaturas, ou indiferenciadas (Plancha XIX-C — Fig. 1 a 6). Assim, podemos resumir este esboço de classificação dos linfomas no seguinte modo: (Gall e Rappaport, 1958, mod. por Lukes, 1971).

1. LINFOMAS LINFOCÍTICOS
Por células diferenciadas:
Difuso
Nodular
Por células indiferenciadas:
Difuso
Nodular
2. LINFOMAS HISTIOCÍTICOS
Por células diferenciadas:
Difuso
Nodular
Por células indiferenciadas:
Difuso
Nodular
3. LINFOMAS INDIFERENCIADOS
Difuso
Nodular
4. DOENÇA DE HODGKIN

Como se vê nesta classificação, ao lado do linfoma linfocítico, histiocítico e o de Hodgkin, foi também incluída uma forma de linfoma indiferenciado. Isto se deve ao fato de muitas vezes ser impossível classificar a estirpe celular determinante do linfoma, mesmo lançando mão de colorações especiais e do estudo citológico efetuado no "in print" do gânglio biopsiado. É uma situação análoga à verificada nas leucoses agudas, em que muitas vezes é impossível classificar o tipo celular, sendo então denominada "indiferenciadas" ("stem cells").

Além desta classificação dos linfomas em geral, várias tentativas têm sido feitas para classificar os diferentes tipos histopatológicos da doença de Hodgkin. A primeira, datando da década de 1940, foi efetuada por Jackson e Parker, que subdividiram a entidade em granuloma, paraganuloma e sarcoma de Hodgkin. Entretanto, estas formas, com a exceção da última, não guardavam uma relação satisfatória com a evolução clínica. Isto levou Lukes e cols. a proporem uma nova classificação baseada sobretudo na riqueza linfocitária do gânglio afetado

pela doença de Hodgkin. Esta classificação guarda estrita correlação com os diferentes grupos clínico-patológicos da afecção e tem sido de grande utilidade para estabelecer o prognóstico da enfermidade. Como apresentava alguma dificuldade prática na distinção de seus diversos subgrupos, na Conferência de Rye em 1965 foi efetuada uma simplificação da classificação de Lukes e cols., conforme pode-se ver na Tabela 19.1. Dada a extrema importância clínica desta classificação, a mesma será objeto de discussão mais pormenorizada, precedida pelo estudo do elemento essencial para o diagnóstico da doença de Hodgkin, a célula de Reed-Sternberg.

A célula de Reed-Sternberg

Antes de descrever os diferentes tipos de aspectos histopatológicos da doença de Hodgkin, é essencial enfatizar a importância da presença das células de Reed-Sternberg. (Plancha XIX-B - Fig. 4) Estas células, também designadas por Kaplan "células de Hodgkin", caracterizam-se, nos cortes de tecidos corados, com hematoxilina-eosina pelos seguintes aspectos: são células volumosas, com 15 a 45 micra de diâmetro, com citoplasma abundante, anofílico ou ligeiramente basófilo; apresentam sempre dois ou mais núcleos, sendo comum na forma binucleada o aspecto denominado "especular", no qual cada metade da célula tem um aspecto idêntico ao da outra. Os núcleos têm uma membrana bem delimitada, da qual partem faixas de cromatina delicadas, compondo um aspecto rendado, no meio da qual encontra-se um nucléolo muito proeminente e quase esférico, com um halo claro perinucleolar, o que confere ao conjunto uma aparência de corpúsculo de inclusão. O nucléolo é uniformemente corado em tom anofílico ou eosinófilo. Ao lado destas formas bi e multinucleadas das células de Reed-Sternberg também são vistas formas com um só núcleo, representando certamente, nos casos de doença de Hodgkin, formas uninucleadas da célula de Reed-Sternberg. Todavia, como sali-

entam Lukes e Butler e Rappaport, estas células, quando encontradas isoladamente, isto é, sem a presença concomitante de células multinucleadas, não têm valor diagnóstico e já foram descritas em processos reativos, especialmente virais.

A célula de Reed-Sternberg é característica da doença de Hodgkin e indispensável para o seu diagnóstico. Entretanto, Lukes e cols. (1969) foram capazes de demonstrar, na mononucleose infecciosa, a presença de células indistinguíveis das células de Reed-Sternberg. Os demais aspectos citomorfológicos do gânglio, porém, permitiam estabelecer a distinção entre o quadro reativo da virose e a doença de Hodgkin. Isto demonstra como é imprescindível uma grande experiência e o maior cuidado do patologista para firmar o diagnóstico da doença de Hodgkin. Como enfatiza Kaplan, é essencial tanto o achado da célula de Reed-Sternberg assim como o achado de um estroma apropriado, para que se tenha certeza diagnóstica.

Classificação da doença de Hodgkin

É importante lembrar que o estroma ganglionar da doença de Hodgkin pode apresentar quadros muito variados. De acordo com a **conferência de Rye**, os mesmos podem ser descritos da seguinte forma:

Forma com prevalência linfocítica — (Plancha XIX-A: 1-2) sob esta rubrica a Conferência incluiu dois quadros morfológicamente distintos: os casos com *prevalência histiocítica* e os casos com *prevalência linfocítica*. Por isto, estas formas foram originalmente denominadas por Lukes e Butler "*linfocíticas e/ou histiocíticas*", sendo conhecidas no jargão dos histopatologistas como "formas LH". Nas formas prevalentemente histiocíticas, os histiócitos representam os principais componentes do estroma ganglionar. Não é a forma mais usual, sendo mais freqüente o quadro histológico desta modalidade da doença caracterizar-se pelo predomínio quase absoluto de pequenos linfócitos, com presença

apenas de raros histiócitos. As células de Reed-Sternberg são muito raras e tomam por vezes o aspecto, descrito por Lukes e colaboradores, de células "lobadas". A raridade destas células obriga o patologista a examinar minuciosamente vários cortes, pois, do contrário, pode ser induzido a firmar diagnóstico de linfoma linfocítico difuso em casos de doença de Hodgkin em que a citoarquitetura ganglionar tome este aspecto, com a desaparecimento dos seios marginal e medulares. Da mesma forma, embora com menos freqüência, pode julgar que se trate de um caso de linfoma linfocítico nodular, nos casos de doença de Hodgkin de predomínio linfocítico, nos quais a proliferação celular tende a agregar-se em nódulos grandes e pobremente delineados, compostos quase que exclusivamente de linfócitos e por vezes de histiócitos. As células de Reed-Sternberg tendem, nestes casos, a concentrarem-se no centro dos nódulos, raramente entrando em contato umas com as outras. Como são raras, a sua não visualização pode levar ao diagnóstico de uma forma linfocítica nodular.

Estes quadros histológicos correspondem, aproximadamente, aos descritos por Jackson e Parker como "paragranulomas".

Esclerose nodular — (Plancha XIX-B — Figs. 1, 2 e 3) — Esta forma é caracterizada pela substituição de parte do parênquima ganglionar por fibras de colágeno que circunscrevem áreas nodulares de tecido linfático. Estas faixas de tecido conectivo são identificadas como colágeno pela sua birefringência à luz polarizada. A intensidade da deposição destas áreas de colágeno é muito variável de um caso para outro, e mesmo de um gânglio para outro num mesmo caso. Dentro destas possibilidades, podem ser vistos gânglios praticamente obliterados pelo processo esclerótico, com a presença apenas residual de nódulos linfáticos. No extremo oposto, pode ser observado o que Lukes e Butler denominaram "fase celular da esclerose nodular", na qual a deposição de colágeno é mini-

ma, e o padrão nodular precariamente delineado.

O aspecto mais característico destas formas de esclerose nodular é a presença de células de Hodgkin com um aspecto excepcionalmente volumoso e "lacunar". Este resulta, nestes casos, da retração do volumoso citoplasma destas células durante a fixação pela formalina, conferindo às mesmas um halo claro pericelular, no centro do qual encontra-se a célula com seu núcleo gigante e especular, exibindo nucléolos proeminentes. A presença destas configurações celulares permite o diagnóstico da forma de esclerose nodular, mesmo nos casos em que há uma grande pobreza de fibras de colágeno (Lukes e Butler). Dentro dos nódulos pode-se encontrar uma população predominantemente linfocítica, ou uma mistura de linfócitos e granulócitos neutrófilos e eosinófilos, com um número muito variável de histiócitos. Ocasionalmente podem ser vistas áreas de necrose focal. Ao que tudo indica, o processo da esclerose nodular é progressivo, tendendo a evoluir para uma condição obliterativa, havendo uma progressiva invasão do gânglio por células do tecido conectivo, que se transformam em colágeno. Em alguns casos todas as etapas do processo, o qual se inicia com a "fase celular" e termina com a obliteração colágena, podem ser vistas num só gânglio.

Celularidade mista — (Plancha XIX-A — Figs. 3 e 4) Este tipo histológico é de composição heterogênea e ocupa uma posição intermediária entre a proliferação predominantemente linfocítica de um lado, e a fibrose difusa e o tipo reticular, de outro. O quadro histológico é composto de histiócitos, neutrófilos maduros, eosinófilos, células plasmáticas e linfócitos em proporções variáveis, geralmente associado a um grau ligeiro ou moderado de fibrose desorganizada, mas sem formação de colágeno. As células de Reed-Sternberg, e células afins, são muito mais numerosas e proeminentes que nas formas anteriormente descritas. Podem ser encontradas áreas de necrose focal, porém não de uma maneira domi-

nante. O processo estende-se a todo o gânglio linfático, apagando os sinusóides e os folículos linfóides. A diferenciação desta forma de celularidade mista de casos limítrofes, seja no extremo da prevalência linfocitária quanto no da depleção linfocitária, pode ser particularmente difícil em alguns casos. Por outro lado, a distinção com a forma de esclerose nodular é fácil e depende fundamentalmente do número e do tipo das células de Reed-Sternberg encontradas, assim como do grau e do tipo da fibrose existente. Esta forma de celularidade mista é a que mais se aproxima do conceito clássico de "granuloma" de Jackson e Parker.

Depleção linfocítica — Sob esta rubrica a Conferência de Rye colocou as formas de fibrose difusa e reticular da classificação original de Lukes e Butler. Segundo Kaplan (1972), este foi um amálgama válido, porque ambos os tipos caracterizam-se por uma profunda depleção linfocitária e de outros elementos reativos do estroma. Na **fibrose difusa** há uma distribuição desordenada das fibras de reticulina, as quais são entremeadas por uma deposição de um material amorfo proteináceo, que se assemelha ao pré-colágeno, mas que não apresenta a birefringência deste. Algumas vezes coexiste uma proliferação fibroblástica, distribuída de um modo não uniforme, vendo-se no meio de todo este material, celular e amorfo, algumas pequenas ilhas de infiltrados celulares, compostas principalmente de células de Reed-Sternberg. Muito frequentemente estas ilhas são de achado difícil, particularmente em pacientes submetidos anteriormente a tratamentos enérgicos de quimioterapia e radioterapia.

Já a **forma reticular** (Plancha XIX-A — Fig. 5 e 6) da depleção linfocitária caracteriza-se por um número mais apreciável de células, com uma desorganização fibrótica muito menos pronunciada e o quadro histológico é dominado pela presença de numerosas células de Reed-Sternberg, com depleção de outros elementos celulares e, muito espe-

cialmente, de linfócitos, como o próprio nome da entidade o indica. Esta forma inclui o que foi denominado "sarcoma de Hodgkin", no qual são vistas numerosíssimas células de Hodgkin pleomórficas, multinucleadas, com aspecto citológico altamente maligno, ao par de uma abundante população de células de morfologia próxima das de Reed-Sternberg. Muitas vezes encontram-se áreas de necrose. Da mesma forma, é comum encontrar-se num só gânglio áreas de depleção linfocitária com fibrose difusa numa região e proliferação reticular em outra, demonstrando o íntimo grau de parentesco entre estas duas formas.

As interrelações entre as classificações de Lukes e Butler e a resultante da Conferência de Rye encontram-se sumariadas na Tabela 19.2.

Estas classificações dos linfomas, se bem que modernas, podem ser consideradas como classicamente morfologistas. No que concerne à doença de Hodgkin, o seu uso representou um enorme progresso. Já o mesmo não pode ser dito dos

linfomas não-hodgkinianos, pois estas bases morfológicas não atendem, nestas condições, os modernos aspectos do problema. Isto é particularmente verdadeiro após a demonstração da heterogeneidade da população linfocitária, dividida em linfócitos bursa e timo-dependentes, como foi discutido no capítulo anterior. Mas, como já foi dito, todos os nossos conhecimentos concernentes à história clínica, prognóstico e métodos de tratamento dos linfomas foram baseados nestas classificações morfológicas. A reclassificação dos casos já estudados representa não só uma tarefa gigantesca, sendo mesmo, em numerosas ocasiões, impossível, já que vários dos métodos empregados para efetuar as classificações imunológicas dependem da obtenção de material fresco para feitura de técnicas como a imunofluorescência ou a tipagem de linfócitos. Por outro lado, até o momento, a maioria dos patologistas não se reconhece capaz de diferenciar certas formas de linfomas descritos por Lukes e Collins, ou por Lennert colaboradores, em suas respectivas classificações dos

Tabela XIX-1

Jackson e Parker	Lukes, Butler e Hicks	Rye	Aspectos característicos	Frequência relativa %
Paragranuloma	{ Linfocítico/histiocítico difuso Linfocítico/histiocítico nodular Esclerose nodular	Predominância linfocítica	Estroma abundante de linfócitos maduros e/ou histiócitos; ausência de necrose; as células de Sternberg podem ser escassas.	10 — 15
		Esclerose nodular	Nódulos de tecido linfóide separados por faixas de colágeno com refração dupla; células de Hodgkin lacunares atípicas em espaços claros dentro dos nódulos.	20 — 50%
Granuloma	Mista	{ Celularidade mista	Numerosas células de Sternberg e células mononucleares de Hodgkin dentro de um estroma pleomorfo, constituído por eosinófilos, plasmócitos, fibroblastos e focos necróticos.	20 — 40
Sarcoma	{ Fibrose difusa Reticular	{ Depleção linfocítica	Células de Sternberg em geral (mas não sempre) abundantes; extrema pobreza de linfócitos; fibrose difusa e óticamente não refrátil; necrose, quase sempre presente.	5 — 15
Correlações das principais classificações histopatológicas da doença de Hodgkin (Seg. Kaplan, 1972, mod.)				

linfomas "não-Hodgkin". Isto é particularmente verdadeiro no que concerne às formas centrofoliculares de Lukes e Collins, nas quais as distinções entre células clivadas e não clivadas, grandes e pequenas, parecem ser extremamente difíceis. O mesmo aplica-se às formas equivalentes da classificação inicial de Lennert e cols., os denominados germinocitomas e germinoblastomas. Ora, se patologistas experimentados confessam que não dispõem de condições atuais para identificar com uma segurança aceitável estes diferentes tipos de linfopatas, insistir em seu uso prematuro fará com que — como consequência inevitável — casos semelhantes recebam designações diferentes e casos díspares sejam classificados sob a mesma rubrica. Com isto, as casuísticas de linfomas dos diferentes centros não poderiam ser cotejados, o que traria consequências desastrosas para o estudo destas condições. Desta breve apreciação, vê-se que é prematuro o uso destas classificações para finalidades clínicas e decisões terapêuticas. Esta orientação foi seguida pelas mais recentes

monografias publicadas sobre o assunto, como as de Lacher do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York, em 1976, e a de Lee e Spratt, da University of Southern California, em 1974. Deve-se, no momento, ao que tudo indica, continuar classificando os linfomas, para finalidades práticas, clínicas e terapêuticas, de acordo com os moldes morfológicos tradicionais. Isto não impede porém que se efetue seu estudo imunológico, classificando o tipo de população linfocitária existente e analisando-os com todos os métodos imunológicos disponíveis. Esta soma de experiência de diferentes centros poderá, ao fim de alguns anos, permitir reclassificá-los segundo uma nova classificação funcional de bases mais seguras, que poderá ser até baseada numa das classificações propostas, como a nova classificação de Lennert, discutida no fim destas considerações. Mas é essencial que haja critérios e meios para que todos os patologistas se reconheçam capazes de classificar as doenças linfoproliferativas de modo inequívoco e uniforme. Esta meta ainda

Tabela XIX-1-A

Classificação de Kiel 1974 — Classificação de Rappaport (Lennert)			
Linfomas de Baixa malignidade			
Linfocíticos	I.m., bem diferenciado linfocítico difuso		
LLC e outras			
Linfo-plasmocitóide (imunocítico)	I.m. linfocítico com disproteinemia		
Centroclítico	I.m. linfocítico pobremente diferenciado intermediário? difuso? (e nodular?)		
Centroblástico/centroclítico folicular folicular & difuso (com ou sem esclerose)	I.m.	<div>bem diferenciado linfocítico mal diferenciado linfocítico linfocítico/histiocit. histiocítico</div>	<div>Nodular ou difuso</div>
Linfomas de alta malignidade			
Centroblástico	I.m.	histiocítico, nodular ou difuso indiferenciado	
Linfoblástico tipo Burkitt tipo de células convolutas outros	I.m.	indiferenciado linfoma de Burkitt	
	I.m.	pobremente diferenciado — difuso?	
	I.m.	indiferenciado — não-Burkitt	
Imunoblástico	I.m.	histiocítico — difuso	
Obs. — I.m. = linfoma maligno			

não foi atingida por nenhuma das modernas classificações.

Classificação de Lennert (Kiel, 1974)

Reconhecendo as dificuldades apontadas, tanto no que concerne à classificação de Lukes e Collins quanto à sua primeira classificação, Lennert recentemente propôs uma nova classificação para os linfomas "não-Hodgkin" denominada "Classificação de Kiel" (1974). Das classificações imunológicas propostas esta parece ser a mais racional e tem encontrado boa receptividade entre os patologistas. Embora não se possa prever, nesta etapa dos conhecimentos, se efetivamente o uso desta classificação irá generalizar-se, seus fundamentos são muito importantes, obrigando a sua inclusão num livro de texto geral como o presente. As bases imunológicas da classificação de Lennert foram expostas sumariamente no capítulo precedente. A classificação encontra-se na Tabela 19.1-A, correlacionada com a nomenclatura de Rappaport pelo próprio Lennert. Ao que tudo indica, suas grandes divisões em formas de "baixa" e "alta" malignidade são de diferenciação muito clara, o que torna a classificação de extrema utilidade clínica. Suas subdivisões, entretanto, exigem uma tecnologia altamente qualificada, o que ainda a torna pouco acessível a centros menos avançados. É importante, porém, salientar vários aspectos inovadores desta classificação, como por exemplo o reconhecimento da origem linfocitária dos linfomas histiocíticos, denominados nas antigas classificações como reticulosarcomas. Estes tumores seriam, na realidade, constituídos por imunoblastos B.

Linfomas e leucemia

Aspecto igualmente importante dos linfomas são suas relações com as leucemias, como já foi discutido em capítulos anteriores. A leucemia linfocítica crônica, muito especialmente, apresenta uma histopatologia ganglionar absolutamente superponível a dos linfomas linfocíti-

cos difusos bem diferenciados de pequenos linfócitos. Tanto o linfoma quanto a leucemia seriam expressões de uma proliferação celular de linfócitos B₁, não comissionados, na classificação de Piessens, abordada no capítulo anterior. Seria então a leucemia linfocítica crônica apenas a expressão leucêmica de um linfoma linfocítico? Para patologistas clássicos como Gall e Mallory, sim. Para os hematologistas, não, como salienta Galton. Embora ambas as condições tenham um substrato morfológico comum, diferem totalmente em sua história natural, em seu prognóstico e em seu comportamento terapêutico. Ao que tudo indica, a leucemia linfocítica crônica é uma condição caracterizada pelo acúmulo de linfócitos com uma longa vida média, originários de um clon celular que se tornou maligno, que terminam por "abarrotar" de células neo-formadas todas as estruturas linfóides e hematopoiéticas do organismo. O regime mitótico desta nova população celular é entretanto muito lento, e estas células não têm tendência invasiva e destrutiva, mas depositam-se nas estruturas supramencionadas, às quais terminam, ao fim de longos anos, por comprometer as funções. Já os linfomas malignos caracterizam-se por possuírem populações linfocitárias com ritmo mitótico acelerado, conferindo às células potencial invasivo e destrutivo. Na maioria das vezes estas células mantêm um comportamento de tumor sólido.⁽¹⁾ Todavia, em alguns casos invadem o sangue periférico, tomando o quadro um aspecto leucêmico. Nestas ocasiões a configuração da leucemia de células linfomatosas é bem caracterizada, pois as células revelam em geral um aspecto de imaturidade mais ou menos acentuado. Como já foi discutido, quase sempre é possível caracterizá-las sob um ponto de vista citológico ou citoquímico. Estas formas leucêmicas dos linfomas linfocíticos já receberam várias designações, inclusive de leucosarcoma, termo que foi empregado por Sternberg num sentido ligeiramente diferente. Entretan-

to esta designação, assim como outras que foram propostas, devem ser abandonadas, pois o evento representa apenas uma simples ocorrência evolutiva dos linfomas. Não obstante, existem alguns casos em que o diagnóstico não é assim tão fácil, e o hematologista ficará em dúvida se se trata efetivamente de um linfoma leucemizado ou realmente de uma leucemia linfocítica crônica, mesmo lançando mão de todos os meios diagnósticos atualmente disponíveis. Este tipo de situação é encontrado com mais frequência em indivíduos em torno de 40 a 50 anos, que desenvolvem um quadro adenomegálico e esplenomegálico mais ou menos proeminente, com um sangue francamente leucêmico, com células em sua maioria do tipo linfocítico maduro ou no máximo classificadas como "pró-linfócitos". Possivelmente, esta entidade representa uma condição própria designada por Galton como "leucemia prolinfocítica".

Estudo clínico dos linfomas

Os linfomas exteriorizam-se por manifestações gerais, expansivas, compressivas ou infiltrativas, basicamente. As **manifestações gerais** dos linfomas são febre, sudorese noturna, prurido e emagrecimento. Destas, talvez a mais característica seja a sudorese noturna, por vezes extremamente profusa, obrigando o paciente a trocar várias vezes suas vestes durante a noite. A febre pode assumir qualquer característica, desde a febrícula até a febre elevada (Ullmann). A modalidade Pel-Ebstein, de febre remittente, não é a mais comum, porém é

muito característica. Geralmente as crises febris destes pacientes não são precedidas de calafrios. O prurido não é acompanhado de lesões cutâneas específicas, pelo menos no início da enfermidade. Quando surge sem outros sinais locais ou gerais pode constituir um problema diagnóstico de solução difícil. O mesmo sucede com a febre: se o linfoma não oferece qualquer sinal de localização detectável por métodos clínicos ou radiológicos, o caso pode evoluir como de febre obscura por prazos longos, por vezes de até alguns meses.

A **exteriorização clínica** característica dos linfomas é o aparecimento de massas ganglionares. Estas surgem com maior frequência na região cervical ou supraclavicular e, por vezes, nas axilas. Bem menos frequente é o seu aparecimento inicial em gânglio da região inguino-crural (7,4% para a doença de Hodgkin na série de Lumb). Os gânglios, tanto numa região como noutra, são isolados, ou formam conglomerados que caracteristicamente não apresentam tendência à confluência, como em geral acontece com os processos inflamatórios. São gânglios de consistência aumentada, elástica mas não "lenhosa", não aderentes entre si ou a planos vizinhos. É importante o caráter assimétrico destas adenomegalias. Praticamente não apresentam dor, seja espontânea ou devida à palpação, com exceção de raros casos em que o crescimento é muito rápido e há distensão dolorosa da cápsula. Estas adenomegalias por vezes têm seu início em região não acessível ao simples exame clínico, como por exemplo no mediastino

(1) No decurso da impressão deste livro, Pangalis, G.A., Nathwani, B.N. e Rappaport publicaram o estudo de 108 pacientes, acompanhados por longos períodos, que coincidem com o ponto de vista do autor. Textualmente, segundo aqueles patologistas "o conceito que o linfoma linfocítico bem diferenciado sempre representa uma manifestação tecidual da leucemia linfocítica crônica, sendo o aparecimento do quadro leucêmico apenas uma questão de tempo, é não substanciado pelo nosso estudo. Em nossa série, unicamente seis de 41 pacientes que não apresentavam linfocitose inicial, desenvolveram o quadro hematológico da leucemia linfocítica crônica e esta exteriorização ocorreu em prazo inferior a dois anos, com exceção de um caso". Portanto, este

estudo da escola de Rappaport opõe-se à simplificação, que vem de Mallory até os dias atuais (Lennert, Lukes) de considerar linfoma e leucemia linfocítica crônica condições análogas. São na realidade condições com o mesmo substrato histopatológico, mas de evolução clínica totalmente diferentes, como pode comprovar todo hematologista experimentado. Como concluem aqueles autores: "estas condições representam diferentes expressões hemopatológicas do mesmo processo básico, ou seja a proliferação de linfócitos usualmente da linhagem B" (Pangalis, GA et alii: Malignant Lymphoma. Well Differentiated Lymphocytic: Its Relationship with Chronic Lymphocytic Leukemia and Macroglobulinemia of Waldenström. Cancer, 39: 1010, 1977).

ou nos gânglios retroperitoneais. No primeiro caso a suspeição diagnóstica é levantada pela radiografia simples do tórax, a qual deve ser complementada por estudo tomográfico e com contraste esofágico. Quase sempre a localização é paratraqueal, o mais das vezes à direita, ocupando o mediastino anterior, como pode ser facilmente demonstrado na radiografia de perfil (Planchas XIX-D, Figuras 1, 2 e 3). Não raramente, também, as adenomegalias são de localização hilar. A imagem radiológica nas massas mais volumosas apresenta com frequência contornos bosselados, que permitem ao radiologista reconhecer a sua natureza ganglionar, sem poder no entanto esclarecer se sua natureza é linfomatosa ou não. Por vezes o comprometimento ganglionar mediastinal determina compressões, sejam venosas, determinando por exemplo síndrome de compressão da cava superior, sejam da árvore brônquica, levando à insuficiência respiratória aguda (Plancha XIX-D, Fig. 5).

Nos casos iniciados por comprometimento primariamente abdominal de tipo linfonodal, o exame físico é inteiramente inexpressivo, a menos que haja uma co-participação precoce do baço. Nestas condições o exame clínico pode revelar um baço de dimensões variáveis, indolor, e de consistência aumentada. O mais das vezes, não há hepatomegalia associada. A presença desta é mais observada como achado evolutivo de linfoma avançado, e raramente é observada no primeiro exame.

Nestes casos primariamente retroperitoneais, com exame físico inexpressivo, pode ser da maior valia a realização da **linfangiografia bi-pedal**, introduzida por Kinmonth em 1952, mas que somente começou a ser utilizada rotineiramente em 1960. No Hospital dos Servidores do Estado, foi introduzida em 1963 pelo saudoso colega Osiris Paciolo de Medeiros. Este procedimento só deve ser efetuado em pacientes sem doença pulmonar e jamais deve ser realizado durante a radioterapia mediastinal ou logo após o seu término (Watson). O material de

contraste (Etiodol) deve ser cuidadosamente limitado a um volume total de 14 ml para um adulto médio do sexo masculino. Volumes menores devem ser injetados em pacientes do sexo feminino. Durante a injeção o paciente deve ser monitorizado por fluoroscopia, e a injeção do contraste deve ser interrompida quando a coluna rádio-opaca atingir L₁. Todos estes cuidados visam diminuir o perigo da inevitável embolização gordurosa do pulmão determinada pelo método. Com estas cautelas evitam-se acidentes graves e, por vezes, mortais.

A linfangiografia, efetuada para finalidades diagnósticas, pode demonstrar a presença de gânglios aumentados, com um aspecto granulado, muito característico dos linfomas. (Plancha XIX-E, Fig. 3 e 4). Por vezes podem ser encontrados defeitos de enchimento, da mesma maneira que nos processos metastáticos carcinomatoso-ganglionares. A linfangiografia constitui um método com limitações importantes e bem definidas. A primeira é representada pela incapacidade em contrastar os gânglios mesentéricos, que geralmente estão comprometidos nos linfomas não hodgkinianos. Outra deficiência é a dificuldade em contrastar os gânglios para-aórticos altos, que o mais das vezes apresentam defeitos de enchimento devidos à insuficiência das doses de contraste injetadas, doses estas limitadas pelos motivos de segurança expostos (Watson). E, finalmente, como será discutido a propósito de sua indicação no estagiamento da doença de Hodgkin, a linfangiografia tanto pode dar resultados falso-positivos (em até 28% dos casos, segundo Lee e Spratt), como falso-negativos. Mas, apesar de todos esses óbices, o método pode representar um instrumento diagnóstico auxiliar muito útil em casos selecionados.

Estabelecida a suspeita clínica pela demonstração clínica ou radiológica de adenomegalias, com ou sem sinais gerais, impõe-se de imediato a realização de **biópsia** para o estudo histopatológico e citológico. Nunca se deve proceder à punção ganglionar, cujos informes não

são dignos de confiança. A própria biópsia deve ser efetuada com cuidados especiais, removendo o gânglio e a atmosfera gordurora que o envolve sem comprimi-lo ou deformá-lo. No caso de existirem vários gânglios, é da maior conveniência remover toda a cadeia afetada. O gânglio deve ser cortado no sentido de seu maior plano, passando pelo hilo, e uma das metades suavemente comprimida de encontro a uma lâmina de microscopia, que deve ser seca ao ar ("in-print"). O gânglio é então colocado em formol neutro e enviado, juntamente com as lâminas, para o exame histopatológico e citológico. O procedimento é fácil quando o gânglio é acessível, como no caso de envolvimento de cadeias cervicais ou supraclaviculares. Nos casos de gânglios mediastinais, sem comprometimento demonstrável de gânglios periféricos, é conveniente a realização de biópsia do ângulo venoso (J. Teixeira, com. pessoal). Se esta não for diagnóstica, impõe-se a toracotomia exploradora. Em relação aos gânglios abdominais, muitas vezes é necessária a realização de laparotomia exploradora para obtenção de espécimen ganglionar diagnóstico. Nestes casos, se houver suspeita de doença de Hodgkin estabelecida pelo patologista na biópsia de congelamento, é conveniente proceder ao estagiamento cirúrgico do caso incluindo a esplenectomia, conforme será discutido a propósito da conduta na doença de Hodgkin.

Estabelecido o diagnóstico do tipo de linfoma pelo patologista, o caso deve ser abordado de maneira diferente, conforme o resultado encontrado. Devido a esta diferença de conduta os linfomas serão discutidos separadamente, conforme o tipo histopatológico.

Doença de Hodgkin

Esta condição sofreu radical mudança de prognóstico nos últimos anos, devido sobretudo aos trabalhos de Gilbert, na Suíça, Vera Peters, no Canadá e Henry Kaplan, nos Estados Unidos. Isto é bem compreendido ao recordar-se que a doença de Hodgkin era considerada

praticamente incurável antes de 1960 e atualmente oferece uma possibilidade de cura, pelo menos nos estágios iniciais, em 60 a 80% dos casos, conforme as estatísticas. A descoberta fundamental que permitiu este progresso foi a demonstração da possibilidade de erradicar a doença num grupo ganglionar, sem possibilidade de recidiva local, quando o mesmo é submetido a uma dose determinada de radiação. Esta se situa entre 3.800 a 4.000 rads, o que pode ser obtido pelas bombas de cobalto e aceleradores lineares, ou seja, aparelhagem de radioterapia de megavoltagem (Kaplan, 1966). Tais doses não eram possíveis com aparelhos clássicos de radioterapia de kilovoltagem. Também importante foi a demonstração, por Vera Peters, da necessidade de irradiar zonas contíguas às afetadas para prevenir recorrências nos sítios vizinhos aos tratados. Tal conduta foi ditada por um conceito novo de comprometimento por extensão da doença de Hodgkin. O conceito vigente até então era de que o processo se iniciava em vários sítios ganglionares simultâneos, o que naturalmente levava a uma atitude terapêutica pessimista, aceitando-se como inevitável a impossibilidade de erradicar a doença. O passo seguinte no progresso da terapêutica do Hodgkin foi, naturalmente, a utilização de métodos cada vez mais precisos para a sua localização, já que somente seria possível obter a cura se todos os gânglios afetados fossem tratados. Como é natural, não havia maiores problemas no que se referia aos gânglios superficiais ou do mediastino, estes facilmente demonstráveis pela radiologia. O mesmo não acontecia com os gânglios abdominais, que podiam atingir volume considerável sem serem detectados clinicamente. Isto levou, como já foi dito, ao desenvolvimento de técnicas radiológicas especiais: a cavografia (Plancha XIX-E 2) e a linfografia bipedal. (Plancha XIX-E 3 e 4) Sobre tudo esta última se revelou de grande importância, permitindo inúmeras vezes demonstrar que casos com doença clinicamente localizada em regiões supradia-

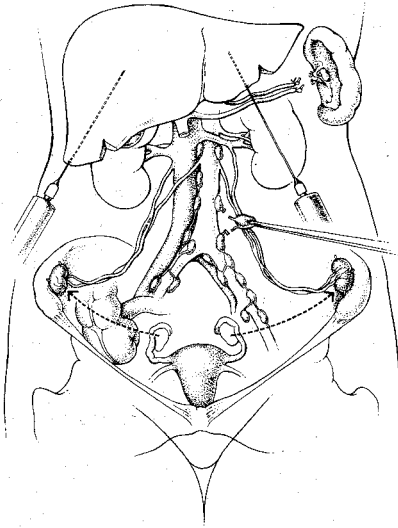


Figura 19.1 — Objetivos da laparotomia para estadiamento da doença de Hodgkin. (Seg. Paglia, MA e Hertz, REL: Surgical technique for laparotomy and Splenectomy in Hodgkin's disease. In: Hodgkin's Disease, Ed. M. J. Lacher. John Wiley & Sons (pub.) New York. 1976. Pg. 101) Em relação à apendicectomia, incluída pelos cirurgiões do Sloan-Kettering Cancer Center, não há unanimidade de opiniões sobre a sua inclusão no estadiamento, havendo mesmo alguns cirurgiões que a contra-indicam formalmente como procedimento de rotina.

fragmáticas apresentavam também gânglios afetados no retroperitônio. E inclusive o padrão radiológico destes gânglios é bastante característico de linfoma, apresentando um aspecto finamente granuloso (figura 4 da Plancha XIX-E) e, por vezes, com falhas de enchimento, conferindo um aspecto lacunar ao gânglio.

Em trabalho programado para avaliar o grau de confiabilidade da linfangiografia, a escola de Kaplan (1972) passou a inventariar cirurgicamente os seus pacientes, realizando **laparotomia exploradora**. (Figura 19.1) Neste projeto de estudo também foi incluída a **esplenectomia**, com a finalidade de analisar a frequência com que o baço encontrava-se afetado, e qual a correlação do comprometimento deste órgão com a infiltração hepática. O estudo também incluía a avaliação do envolvimento deste último órgão pela doença. Para isto eram efetuadas biópsias no ato cirúrgico. Quando presente, a infiltração hepática constitui óbice intransponível para a tentativa de erradicar a doença com radioterapia, já que é impossível subme-

ter o fígado às doses necessárias de irradiação tumoricida sem causar dano grave à célula hepática. As análises dos resultados permitiram aos investigadores algumas conclusões importantes. A primeira referia-se à acuracidade da linfangiografia. Foi possível demonstrar que numa porcentagem importante (Kaplan, 1972; Mitchell e cols.) a linfangiografia apresentava tanto resultados falso-positivos como falso-negativos. (Glatstein e cols.) Isto é, demonstrava existência de gânglios com aspecto patológico nos quais a investigação cirúrgica posterior evidenciava como normais. Da mesma forma, deixava de demonstrar presença de gânglios comprometidos, o que ocorria especialmente com os gânglios para-aórticos altos, os do hilo hepático e os mesentéricos (estes raramente afetados na doença de Hodgkin). A segunda noção referia-se ao comprometimento esplênico, que não guardava relação estrita com o fato do baço ser ou não palpável ao exame clínico: às vezes, baços palpáveis não eram comprometidos ao exame da peça. Também a situação inversa foi observada. A terceira lição des-

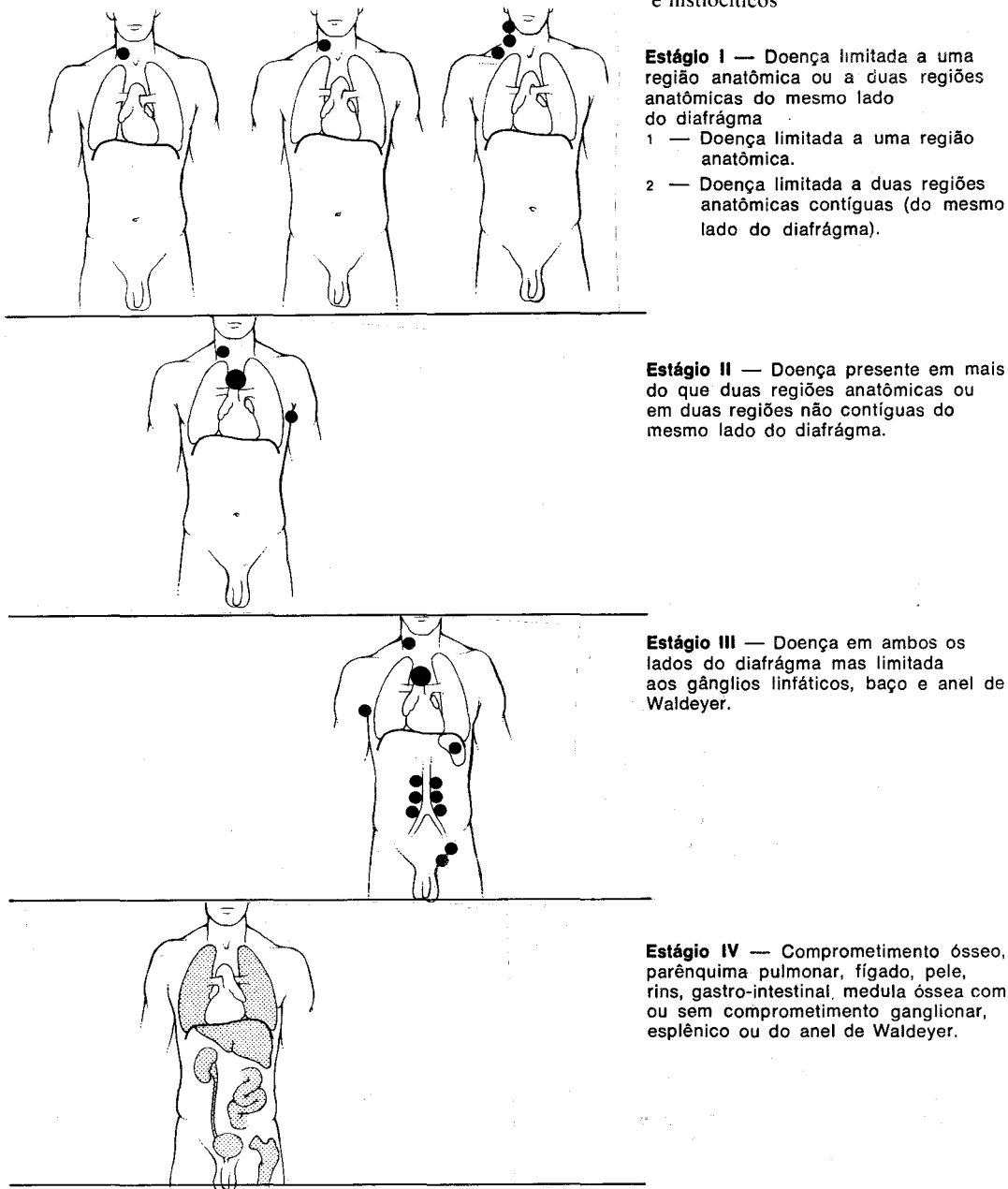


Figura 19.2 — Sistema de estadiamento de Rye

ta investigação foi a da precedência do comprometimento esplênico à invasão do fígado: somente quando o baço estava invadido é que se encontravam metástases hepáticas, fazendo supor a existência de um mecanismo lieno-hepático de progressão da doença. Finalmente, noção não menos importante, foi a demonstração de que a presença de gânglios comprometidos na região supraclavicular esquerda correspondia sempre à coexistência de doença abdominal. E de que a

doença localizada em região cervical direita, sobretudo em gânglios altos do pescoço, não correspondia a achado de doença no abdome.

Tais fatos foram suficientemente importantes para merecerem investigações paralelas em vários centros (Desser e cols.; Mitchell e cols.), que confirmaram amplamente os achados da escola de Stanford e levaram à utilização, na rotina clínica, da laparotomia exploradora com esplenectomia e biópsias hepá-

ticas múltiplas, para avaliação da extensão da doença em casos selecionados de Hodgkin.

Justamente este conjunto de métodos para a avaliação da extensão da doença representa hoje em dia o procedimento fundamental na abordagem da doença de Hodgkin, constituindo o que se denomina **estagiamento**. Para uniformização dos resultados, várias rotinas foram propostas, desde o estagiamento inicial utilizado pela Dra. Vera Peters (1950), que subdividia a D.H. em 3 estágios. A mais utilizada atualmente é a rotina de estagiamento proposta na conferência de RYE, que classifica a doença em 4 estágios (Figura 19.2). Modernamente foram efetuadas modificações nesta rotina, sendo a mais adotada a proposta na conferência de Ann Arbor (Rosenberg, 1971), cuja modificação essencial em relação à de RYE foi a introdução do conceito de que a invasão por contigüidade não significa necessariamente generalização da doença (Tabela 19.2). Assim, um caso com comprometimento de gânglios supraclaviculares e para-aórticos, com invasão de uma vértebra lombar contígua a um linfonodo, seria classificado como Estágio IV na

fórmula de Rye. Já na de Ann Arbor, a classificação seria de III-e (e de extensão). Tal noção, aparentemente irrelevante, é no entanto fundamental, pois o estágio IV não permitiria uma abordagem para tratamento radical, visando a cura do paciente, como sucede no estágio III. E os casos de invasão extralinfonodal limitada, como o do exemplo citado, permitem um tratamento radical e cura do paciente.

Com a finalidade de obter-se um *estagiamento correto é portanto necessário efetuar uma série de exames*. Em primeiro lugar, é efetuada a correta classificação histopatológica do caso, conforme a classificação de Butler-Lukes ou de Rye. Em seguida, o paciente deve efetuar os seguintes exames: estudo hematológico do sangue periférico, com hemograma, VHS e contagem de reticulócitos. Teste de Coombs. Eletroforese das proteínas séricas. Testes de sensibilidade cutânea à tuberculina e, se possível, ao dinitrobenzol. Radiografia do tórax, com esôfago contrastado e, eventualmente, tomografia. A urografia excretora raramente pode demonstrar a presença de massa adenomegálica, deslocando lateralmente o trajeto do ureter (Plancha

Tabela XIX-2

Estagiamento de Rye	Estagiamento de Ann Arbor
ESTÁGIO I - Doença limitada a uma região anatômica ou a duas regiões anatômicas contíguas do mesmo lado do diafragma.	ESTÁGIO I - Envolvimento de uma só região linfonodal (I) ou de um único órgão extralinfático (I e), excluídos o fígado e medula óssea.
ESTÁGIO II - Doença em três ou mais regiões anatômicas ou em duas regiões não contíguas do mesmo lado do diagrama.	ESTÁGIO II - Envolvimento de duas ou mais regiões linfonodais do mesmo lado do diafragma (II) ou envolvimento de um sítio extralinfático e de uma ou mais regiões linfonodais do mesmo lado do diafragma (II e), excluídos o fígado e a medula óssea.
ESTÁGIO III - Doença em ambos os lados do diafragma mas circunscrita aos linfonodos, baço e/ou anel de Waldeyer.	ESTÁGIO III - Envolvimento de regiões linfonodais em ambos os lados do diafragma (III) que também pode ser acompanhada do comprometimento do baço (III s) ou por envolvimento solitário de um órgão ou sítio extralinfático (III e) ou de ambos (III s e).
ESTÁGIO IV - Envolvimento da medula óssea, parênquima pulmonar, pleura, fígado, osso, pele, rins, tubo digestivo ou qualquer tecido ou órgão como exceção dos linfonodos, baço ou anel de Waldeyer.	ESTÁGIO IV - Focos disseminados em um ou mais órgãos ou tecidos não linfonodais, com ou sem envolvimento linfonodal. Um único nódulo no fígado ou na medula óssea.
Todos os estágios são subclassificados com A ou B para indicar a ausência ou presença, respectivamente, de sintomas sistêmicos. Os seguintes sintomas, se não forem explicados por problemas associados, são significativos:	"B" - em qualquer dos estágios que apresente também sudorese noturna, febre ou perda de peso acima de 10%
A) Febre; B) Sudorese noturna; C) Prurido.	

Tabela 19-2 — Comparação dos estagiamientos propostos na Conferência de Rye e de Ann Arbor.

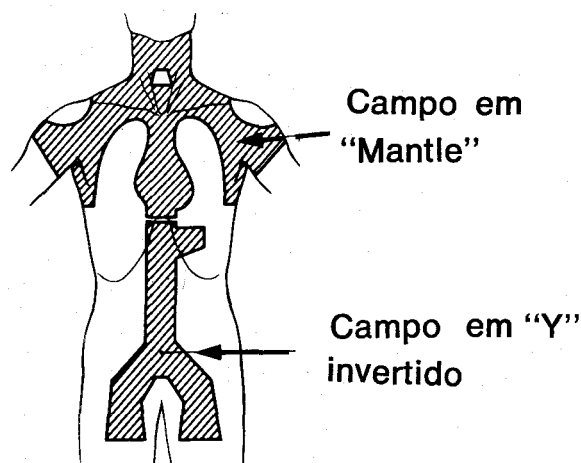
XIX-E: 1). A radiografia do esqueleto pode demonstrar a existência de infiltrações como, por exemplo, as lesões osteocondensantes na doença de Hodgkin, que muitas vezes se assestam nas vértebras (vértebras “em marfim”, Plancha XIX-G 5). A cavografia, raramente utilizada atualmente depois do advento da linfagiotografia, pode demonstrar múltiplas depressões côncavas no bordo venoso juxta-vertebral, ocasionadas por gânglios de volume anormal (Plancha XIX-E 2). A linfografia bi-pedal pode demonstrar o aspecto ganglionar volumoso e marchetado já descrito (Plancha XIX-E 3 e 4). A biópsia da medula óssea efetuada com agulha de Jamshidi pode demonstrar, em um número apreciável de casos, a invasão medular, ao contrário da simples punção com aspiração e exame citológico. Estes exames são os fundamentais em todos os pacientes com doença de Hodgkin. Em alguns casos, com doença muito avançada, logo ao primeiro exame é possível dispensar alguns deles, como por exemplo a linfagiotografia, pois obviamente não serão selecionados para tratamento radical. (Plancha XIX-D — Figs. 4 e 6) Além destes, outros exames podem ser efetuados, porém seu exato valor ainda não foi corretamente demonstrado. Por exemplo: cintilografia hepática, determinação do fibrinogênio, das muco-proteínas, do ferro sérico, da fosfatase alcalina, etc.

Se o caso apresenta doença aparentemente limitada ao sistema linfático, não sendo obviamente do estágio IV, como, por exemplo, um caso com franca invasão do parênquima pulmonar ou com nódulos hepáticos em que a simples biópsia percutânea pode demonstrar presença de células de Sternberg, deve ser então considerada a indicação de laparotomia com esplenectomia. Há um certo número de contra-indicações ainda não bem definidas, mas que concernem principalmente ao período etário (Desser e cols.); (Ulmann) do paciente. Assim, não se deve proceder à intervenção em crianças e nos velhos, sendo porém muito difícil precisar com certeza quais os li-

mites adequados. Nas crianças abaixo de 7 anos, sobretudo, há grave risco de sepse por germens gram-positivos, especialmente o *Pneumococcus*, fato já bem conhecido dos hematologistas, que são obrigados a indicar a esplenectomia em crianças com outras condições mórbidas (Donaldson e cols.). Estes quadros sépticos são em geral de evolução fulminante e quase sempre fatais. Já os indivíduos idosos toleram muito mal qualquer procedimento radical que vise a cura da doença de Hodgkin, seja a investigação cirúrgica durante o estagiamento, quanto, na fase de tratamento, a radioterapia radical ou a poliquimioterapia agressiva (Lee e Spratt).

Efetuada o estagiamento pelos métodos descritos nos casos considerados adequados, procede-se ao **plano de tratamento** do caso. Quando a investigação demonstrar que a doença encontra-se nos estágios I, II ou III-A, a indicação correta é a radioterapia radical, com finalidades curativas. Esta radioterapia pode ser efetuada, nos estágios I e II, obedecendo a duas condutas: a primeira, denominada **campos extensos** (“extended field”), irradia o local afetado e as zonas contíguas. No caso da localização da enfermidade ser supra-diafragmática, o paciente é irradiado pela técnica “em ‘manta” (“mantle”), preconizada por Kaplan. No caso de doença abdominal, adota-se a irradiação em “Y” invertido, incluindo um prolongamento horizontal à esquerda, para atingir o hilo esplênico (Figura 19.3). A segunda conduta, nestes casos de estágios I e II, é o tratamento com **radioterapia linfonodal total**, como preconizam Kaplan e Johnson. Obedecendo a esta orientação, todos os pacientes nestes estágios recebem irradiação “in mantle” supra-diafragmática e em “Y” invertido abaixo do diafragma. Foi demonstrado que esta última conduta (Johnson, 1971) permite a obtenção de resultados melhores, com exceção, possivelmente, dos pacientes com a forma de esclerose nodular, que não necessitam de irradiação total. Entretanto, esta conduta radical não é to-

Figura 19-3 — Representação esquemática da radioterapia "in mantle" supradiagráfica (técnica de Kaplan) e em "Y" invertido, infradiagráfica. No caso do paciente **não** ter sido esplenectomizado é essencial incluir um campo esquerdo no pé do Y, para incluir a região esplênica. A técnica de campos extensos ("extended field") inclui a irradiação apenas da região afetada, supra ou infradiagráfica, podendo ser irradiada apenas a zona contígua do outro lado do diafragma (por exemplo, o campo supra-umbelical nos pacientes com adenomegalias hilares). Já na técnica de irradiação linfonodal total o paciente é irradiado em todas as áreas delimitadas no gráfico.



talmente livre de maiores riscos, e Arse-neau e colaboradores (1972) demonstraram que estes pacientes apresentam alto risco de desenvolver uma segunda malignidade, especialmente um linfoma não hodgkiniano. Ao que tudo indica, no momento e em nosso meio, parece preferível reservar a irradiação linfonodal total para os pacientes em estágio III-A, e tratar os pacientes em estágios I e II com radioterapia em campos extensos ("extended field", Vera Peters). É óbvio que estes pacientes devem ter o seu estagiamento comprovado cirurgicamente, para demonstrar que realmente se tratam de casos I ou II e não III.

Em relação aos estágios discutidos, isto é, I, II e III-A, há concordância quase unânime na indicação da radioterapia radical em todos os centros dedicados ao estudo da doença de Hodgkin. O mesmo pode ser afirmado em relação ao estágio IV: nesta situação, a indicação da poliquimioterapia também é quase unânime, com raríssimas exceções (Johnson). A divergência de opiniões refere-se aos pacientes em estágio III-B. Entretanto, os excelentes resultados obtidos com a poliquimioterapia (Canellos e colaboradores, 1973) fazem deste método o tratamento de escolha deste estágio, embora alguns pesquisadores (Kaplan, 1973) aleguem também resultados excelentes com a radioterapia radical nestas formas (remissão de 40 a 50% no estágio III-B).

Da mesma forma como progrediu a radioterapia, a quimioterapia evoluiu da monoquimioterapia para as formas de **poliquimioterapia** atualmente utilizadas. Empregando um só agente de cada vez, como por exemplo a mostarda nitrogenada, a ciclofosfamida ou o sulfato de vinsblastina, o índice de remissões completas oscilou de 12 a 30% nas diferentes séries publicadas, revistas por Carter e Livingston. E justamente a obtenção da remissão completa, isto é, de pacientes sem quaisquer sinais clínicos de doença e com exame físico inteiramente normal, é absolutamente essencial, pois foi demonstrado que somente estes pacientes apresentam longas remissões: os pacientes que não chegam à remissão completa recaem em prazos muito curtos. Este fracasso da monoquimioterapia levou diversos pesquisadores a procurar obter uma combinação que aumentasse a efetividade do tratamento, sem um aumento proibitivo da toxicidade. A primeira combinação que revelou resultados superiores à monoquimioterapia foi a associação de vinblastina e clorambucil, proposta por Lacher e Durant, do Memorial Hospital de New York, em 1965, cujos índices de remissão completa atingiram 63%. Por sua vez, Zubrod, Frei e Freireich, no National Cancer Institute, projetaram uma combinação composta por ciclofosfamida, vincristina, prednisona e metotrexate (Carter e Goldsmith, 1976). A substituição do metotrexate

pela procarbazona (metil-hidrazina) deu origem ao protocolo conhecido como MOPP (mostarda nitrogenada, ou ciclofosfamida; oncovin; prednisona; procarbazona). Os resultados desta combinação poliquimioterápica foram excepcionalmente gratificantes (DeVita e colaboradores, 1970), e 81% dos pacientes obtiveram remissão completa após 6 ou mais séries de MOPP. Além destes resultados imediatos, estudos posteriores demonstraram que numerosos pacientes persistiram em remissão completa por muitos anos: a análise deste grupo inicial de pacientes demonstrou, em 1973, que dos 35 pacientes que entraram em remissão completa 15, ou seja 43%, permaneciam livres da doença, sem necessidade de qualquer tratamento complementar (Canellos e cols., 1973). Lembrando que estes pacientes foram estudados de 1964 a 1967, vê-se que a poliquimioterapia logrou resultados extremamente satisfatórios com este protocolo, sendo mesmo altamente provável que alguns destes pacientes encontrem-se definitivamente curados (DeVita e cols., 1972). O protocolo MOPP é descrito com minúcias no Apêndice, último capítulo deste livro.

Problema difícil, ainda sem solução adequada, é o representado pelos pacientes que recaíram após o tratamento com o MOPP ou esquemas análogos, como o MVPP(*) da escola inglesa. Vários esquemas têm sido propostos para esta situação, incluindo protocolos com 5 drogas, como por exemplo o MOPP com bleomicina ou com adriamicina. Entretanto, com muita frequência, estes doentes, já submetidos à radioterapia extensa ou a séries de poliquimioterapia, apresentam escassa reserva medular e fazem leucopenias intensas após tentativas de poliquimioterapia. Por isto, é quase sempre preferível medicá-los com cursos de

monoquimioterapia utilizando agentes não administrados, até então, como a bleomicina ou a adriamicina. Esta orientação encontra-se magnificamente resumida no gráfico da Figura 19.4, tomada de Cline e Haskell, que esquematiza o modo de conduzir a doença de Hodgkin de acordo com o estadiamento e as recaídas após falhas terapêuticas.

Alguns centros estudam atualmente os resultados da associação da poliquimioterapia com a radioterapia. J. Bernard e colaboradores, em 1971, trataram um grupo de pacientes administrando poliquimioterapia prévia à radioterapia. De um modo geral, a tolerância a este regime foi boa, mas os autores chamam a atenção sobre a possibilidade da insuficiência medular crônica subsequente, que ocorreu em 7 de seus 21 pacientes. Outros estudos, como os de Tubiana e Amiel (1973), Fuller e Gamble (1973), Moore e colaboradores (1972), demonstram a possibilidade prática de realizar esta associação. Os resultados, entretanto, se são bons, não parecem substancialmente melhores que os obtidos pela radioterapia radical ou a poliquimioterapia, isoladamente. Como concluiu Moore e colaboradores, estudando o material de Stanford, parece ainda prematuro recomendar o uso generalizado de radioterapia radical e poliquimioterapia. O que obviamente não exclui o uso da radioterapia complementar, em casos de linfomas avançados, com finalidades específicas, como descomprimir uma estrutura vital.

Num trabalho extenso, objetivando determinar qual seria a melhor conduta terapêutica na doença de Hodgkin no estágio III, Hoogstraten e colaboradores estudaram vários grupos de pacientes tratados com: a) quimioterapia seguida de radioterapia nos locais afetados; b)

(*) MVPP — sigla que designa o protocolo poliquimioterápico: mostarda nitrogenada (6 mg/m² dias, 1 e 8), Vinblastina (6 mg/m², dias 1 e 8), procarbazona (100 mg/m², dias 1 a 14) e prednisolona (40 mg/m², dias 1 a 14). Cursos cada 28 dias. A diferença essencial

deste protocolo, efetuado no Royal Marsden Hospital e outros hospitais ingleses, com o Protocolo MOPP americano, é representada pelo número de cursos de tratamento efetuado após os 6 primeiros iniciais.

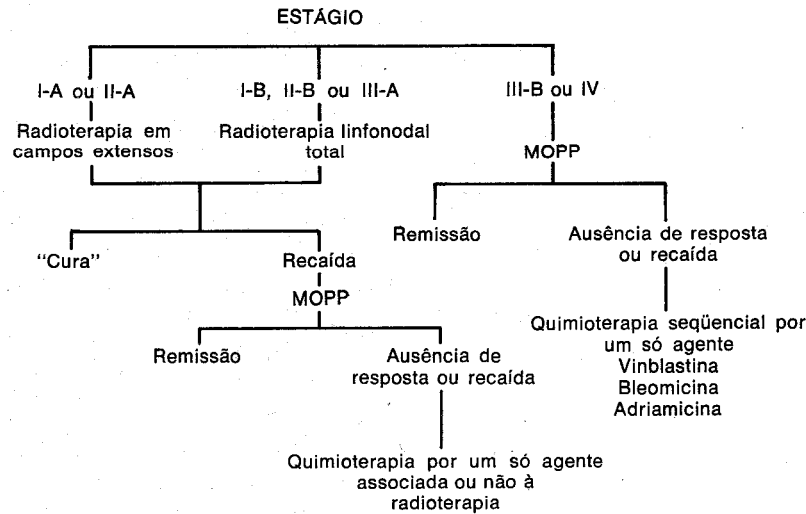


Figura 19-4 — Orientação esquemática do tratamento da doença de Hodgkin de acordo com o estagiamento (seg. Cline e Haskell, 1975, mod.)

quimioterapia isolada; c) irradiação linfonodal total seguida de quimioterapia; d) quimioterapia seguida por irradiação linfonodal total; e) irradiação linfonodal total apenas. O esquema quimioterápico consistiu em vinblastina (0,1mg/kg/semana) por 4 semanas, seguida por mostarda nitrogenada (0,4 mg/kg) uma única vez no dia 29. A irradiação total consistiu na administração de 3.000 a 3.500 rads em 3 1/2 a 4 1/2 semanas em campos "in mantle" e em "Y" invertido. O baço recebeu 2.500 e 3.000 rads em 3 a 4 1/2 semanas. No caso do grupo "a", a radioterapia consistiu em 3.500 a 4.000 rads administrados em 3 1/2 a 5 semanas nas áreas comprometidas. Os resultados demonstraram que o índice de respostas foi uniforme em todos os grupos (88% de remissões completas), com exceção do grupo que recebeu apenas quimioterapia. Neste grupo, os pacientes que entraram em remissão recaíram após 3 meses. Nos outros pacientes, a média de remissão foi de 2 anos. Um aspecto importante deste estudo foi a alta incidência de mielodpressão no grupo com mais de 50 anos. A média de sobrevida por idade foi: 18 meses para pacientes com mais de 50 anos; 32 meses para pacientes entre 30

e 49 anos; mais de 48 meses para o grupo mais jovem.

Pode-se concluir destes trabalhos que, após o grande progresso realizado na década de 60 pela radioterapia radical e a poliquimioterapia, a fase atual se caracteriza por um progresso mais lento. As tentativas de melhorar aqueles métodos, seja por formas de poliquimioterapia mais complexas, seja pela associação da radioterapia com a quimioterapia, não têm proporcionado os resultados esperados. Muito possivelmente, será necessário encontrar um novo caminho, provavelmente através de novos conhecimentos imunológicos. A tentativa de imunoterapia, semelhante à utilizada na leucemia aguda infantil, utilizando o BCG, nada ofereceu de positivo até o momento para o tratamento dos linfomas (Lenhard; Bast e colaboradores).

Linfomas linfocíticos

Estas formas são subclassificadas em formas nodulares e difusas, como já foi dito. (Plancha XIX-C — Fig. 1 a 4) Ambas modalidades podem conter células indiferenciadas ou maduras. A presença de uma organização nodular é um fator prognóstico de extrema importância. Na experiência do grupo de Kaplan,

publicada em 1972 por Jones e cols., os pacientes portadores de gânglios com histologia nodular apresentaram uma sobrevida significativamente mais alta do que os que apresentavam a forma difusa (p 0,01). Esta mesma experiência tem sido confirmada em outros centros, a ponto de atualmente a presença de uma estrutura nodular ser considerada como o aspecto mais importante no prognóstico de um linfoma linfocítico.

A primeira exteriorização clínica dos linfomas linfocíticos é constituída, em geral, pelo aparecimento de adenomegalias, notadas pelo próprio paciente ou por seus familiares (Lumb). Por vezes estas são circunscritas, sendo a localização mais freqüente a cervico-mediastinal, como nos outros linfomas. Mas não é raro que já ao primeiro exame se constate invasão ganglionar generalizada. Estes pacientes queixam-se, com muita freqüência, de febre e emagrecimento, muito embora a hipotermia seja de ocorrência menos freqüente do que na doença de Hodgkin. Também, ao contrário desta condição, não é incomum que os pacientes com linfomas linfocíticos apresentem ao primeiro exame adenomegalias generalizadas, com praticamente todas as cadeias superficiais comprometidas. Nestes casos, é usual que haja febre e, sobretudo, profusa sudorese noturna e que os pacientes já exibam palidez cutâneo-mucosa. O relato de prurido pode também ser mencionado na história clínica, com incidência também menor que no Hodgkin.

Os exames subsidiários destes pacientes demonstram, com freqüência, a existência de infiltração visceral precoce. Destes exames, o mais importante é representado pela biópsia da medula óssea, método de realização muito fácil com o advento da agulha de Jamshidi. Na experiência de Ellman, publicada em 1976, foi possível demonstrar que 50 a 65% dos casos de linfomas não-hodgkinianos tiveram seu estágio classificado como disseminado pela biópsia medular, no momento dos primeiros exames. Não há qualquer método laboratorial ou ra-

diológico que possa prever o achado desta invasão medular precoce, tendo sido a mesma encontrada na maioria dos casos sem qualquer evidência no sangue periférico do comprometimento medular.

A *invasão sangüínea precoce* é outro fenômeno comum nos linfomas linfocíticos, como já foi dito. Nestas circunstâncias, o exame do sangue periférico demonstra a presença de células linfocitárias atípicas, contendo citoplasma basófilo e às vezes de aspecto ligeiramente espumoso, podendo lembrar os linfócitos hiperbasófilos da mononucleose infecciosa. O núcleo apresenta rede cromatínica de mediana delicadeza, exibindo em geral um ou dois nucléolos, que por vezes podem ser proeminentes. A reação citoquímica com o reativo de Schiff (método do PAS) demonstra a presença de uma reação positiva com formação de grânulos grosseiros. (Hayhoe e Flemans). Estas células podem ser algumas vezes de classificação muito difícil. Por outro lado, quando apresentam uma morfologia linfocítica madura, torna-se também difícil afirmar se o caso é a expressão leucêmica de um tumor ganglionar ou se é efetivamente uma leucemia linfocítica crônica. Esta distinção, que pode parecer puramente acadêmica e irrelevante, pode ser importante, pois as condições apresentam um prognóstico inteiramente diferente. Possivelmente, o advento do estudo imunológico rotineiro dos linfomas e das leucemias linfocíticas deverá esclarecer este aspecto.

Devido à freqüência da invasão visceral precoce, assim como não ter sido provada a utilidade do tratamento radioterápico radical, não é indicado nos linfomas linfocíticos proceder a um estagiamento acurado, como o efetuado na doença de Hodgkin em seus estágios precoces. Não obstante alguns pesquisadores, como Hank e Kim e Dortman, procederam a este estudo, incluindo em seus protocolos dos linfomas linfocíticos a laparotomia exploradora. Suas conclusões vieram reforçar as idéias supramencionadas sobre a inutilidade desta conduta agressiva. Principalmente a de-

monstração da distribuição não axial dos gânglios nos linfomas linfocíticos, ao contrário da doença de Hodgkin, torna as tentativas de tratamento radical inoperantes. Pois, ao contrário da doença de Hodgkin, cujos gânglios localizam-se preferencialmente em torno do eixo da coluna, os gânglios dos linfomas linfocíticos afetam também os mesentérios. Isto acarreta duas conseqüências práticas importantes: 1º) a linfangiografia não revela uma parte apreciável dos gânglios comprometidos nos linfomas linfocíticos; 2º) as tentativas de tratamento radical, como as propostas por Johnson, não permitem uma irradiação realmente tumoricida de 3.600-4.000 rads, como na doença de Hodgkin, pois a existência de estruturas radio-sensíveis de permeio com os gânglios mesentéricos, como os rins e o fígado, impede a administração destas doses em apenas um curso. Por isto, as séries de Johnson revelaram resultados inferiores aos da quimioterapia nos casos generalizados de linfomas linfocíticos.

Em resumo, a conduta terapêutica pode ser delineada atualmente da seguinte forma, nestes tipos de linfomas linfocíticos: 1º) Formas presumivelmente circunscritas — efetuar tratamento radioterápico na região afetada, seguida de poliquimioterapia; 2º) Formas disseminadas — poliquimioterapia.

A primeira conduta tanto se aplica às formas ganglionares de linfomas linfocíticos, como por exemplo as formas cervicais, quanto às formas extra-ganglionares, como por exemplo a gástrica ou digestiva, de um modo geral. Ao que tudo indica, é possível obter-se a cura de um número elevado destes pacientes por estes métodos terapêuticos, sobretudo nos portadores de formas nodulares. (Dancot e Feremans).

Nos outros pacientes, com formas disseminadas, a poliquimioterapia oferece resultados variáveis. As formas com histologia nodular apresentam uma resposta muito favorável. As formas disseminadas, com invasão do sangue periférico, medula óssea seriamente compro-

metida, invasão de serosas, geralmente apresentam uma resposta terapêutica muito pouco satisfatória (Carbone).

Conforme os estudos do "Southwest Chemotherapy Group", publicados por Luce e cols., em 1971, o melhor regime quimioterápico até então disponível para os linfomas linfocíticos era a associação ciclofosfamida, sulfato de vinscritina ("Oncovin") e prednisona, conhecido como COP (ver Suplemento sobre agentes quimioterápicos). Este regime, nitidamente inferior ao MOPP na doença de Hodgkin, provou-se tão eficiente quanto este nos linfomas linfocíticos. Possui a grande vantagem de ser menos mielotóxico, pois não inclui a procarbazona, o que é um aspecto muito importante nos linfomas linfocíticos, no qual a medula óssea com freqüência está comprometida, mesmo sem sinais periféricos disto. Numa revisão extremamente recente (1976), o grupo de Stanford (Portlock e Rosenberg) confirma a eficácia deste tipo de tratamento, obtendo respostas favoráveis em 96% dos pacientes com forma nodular e 100% nos casos com histopatologia difusa, de acordo com a classificação de Rappaport. Não encontraram qualquer vantagem adicional em incluir outra droga (Bleomicina) no protocolo. Por sua vez, os estudos de Kaufman e cols., do Rosewell Park Memorial Institute, de Buffalo, não demonstram qualquer melhoria estatística com tratamentos quimioterápicos mais intensivos (Kaufman e cols., 1976).

Uma forma especial de linfoma linfocítico que incide especialmente em jovens é a **forma mediastinal**. Apresenta-se, em geral, como grandes massas adenomegálicas que podem levar rapidamente à asfixia. O aspecto histológico ganglionar é, geralmente, de um linfoma linfocítico por células imaturas, do tipo difuso, na classificação de Rappaport. Entretanto, apesar deste aspecto aparentemente banal, este linfoma tem um comportamento diferente: quando irradiado, há uma rápida e completa fusão. O quadro porém recai em prazo muito curto e quase sempre retorna com mani-

festações tumorais (recidivando no própria mediastino) e leucêmicas. Ao que tudo indica, trata-se de uma forma de linfoma originário de célula T, com linfócitos de morfologia especial, denominados "convolutos" (Lukes e Collins). A conduta terapêutica nestes casos deve ser de poliquimioterapia (Galton). O grupo de Mathé trata estes casos com protocolos de leucemias linfoblásticas (Sen e Borella).

Outra forma de linfoma especial é representado pelo **linfoma de Burkitt**. Esta condição foi descrita por este pesquisador em 1958 e é observada principalmente na África transequatorial, (Plancha XIX-F 2), embora cada vez mais sejam descritos casos não africanos (Arseneau e cols.). Na forma típica africana, a entidade caracteriza-se com um tumor multifocal com predileção para comprometer os ossos da mandíbula, as partes moles retroperitoneais, as vísceras abdominais, as glândulas tireóide e salivares, os ovários e o sistema nervoso central, ao par de uma tendência muito grande em poupar os tecidos linfáticos. Os casos não africanos apresentam uma exteriorização clínico-patológica mais variada, mas sua caracterização histopatológica é idêntica à das formas africanas. O tumor é constituído por células monomórficas indiferenciadas com um citoplasma intensamente basófilo, contendo numerosos vacúolos ocupados por lipídeos. São freqüentes as figuras mitóticas, contendo restos de células digeridos. O aspecto destes histiócitos claros, no meio de células profundamente azuis vacuoladas, confere uma aparência de "céu estrelado", muito característica aos preparados. (Plancha XIX-R 3, 4 e 5) A relação precisa do tumor de Burkitt com outros tumores linfóides é ainda objeto de discussão e deve ser classificado como uma forma especial de linfoma maligno de células indiferenciadas. Muito possivelmente, como foi discutido no capítulo anterior, representa uma forma de linfoma originário de linfócitos B, considerado na classificação de Lukes e Collins como do tipo de "células peque-

nas e não clivadas". Do ponto de vista etiopatogênico, esta entidade tem um enorme interesse pela sua relação com o vírus Epstein Baar, também descrito por Henle na mononucleose infectuosa, da qual tudo indica que se trate do agente etiológico (Niederman e cols.). Do ponto de vista terapêutico, estes casos apresentam um comportamento também singular: respondem, pelo menos em seus estágios menos avançados, de um modo excepcionalmente favorável à monokuimioterapia com ciclofosfamida ou metotrexate. Mais da metade dos pacientes africanos obtiveram remissão completa com a administração de somente um curso de ciclofosfamida de 40 mg/kg e, aparentemente, 30 a 50% dos pacientes ficaram curados com este tratamento (Burkitt, 1967). Nas formas americanas a sobrevida média foi de apenas 7 meses (Arseneau e cols.), embora alguns doentes apresentem-se livres de sintomas até 80 meses após o tratamento.

Linfomas histiocíticos

Constituem as formas tumorais dos linfomas, apresentando grande tendência à invasão por contigüidade das estruturas vizinhas aos linfonodos afetados. Nisto comportam-se de modo mais neoplásico que os outros linfomas, que se propagam de uma maneira mais histohomóloga. Devido a esta agressividade apresentam mais fenômenos locais iniciais que as outras formas. Quase sempre estes se traduzem na clínica pelo aparecimento de uma massa ganglionar dura, volumosa, o mais das vezes cervical ou supra clavicular, mas podendo ocorrer em qualquer outro sítio onde haja linfonodos ou tecido linfóide. Isto pode causar os mesmos problemas diagnósticos já aludidos em relação às outras linfopatias malignas. Entretanto, nesta condição, o caso é esclarecido precocemente pela evolução grave, quase sempre com aparecimento de grande massa tumoral e de múltiplos gânglios. A anemia é precoce e há grande queda do estado geral. Todavia, o prurido e a febre não são tão constantes. A invasão

cutânea tumoral pode ser precoce (Plancha XIX-G — Fig. 2).

Um aspecto importante concernente aos linfomas considerados como histiocíticos nas classificações morfológicas, como a de Rapaport, foi a demonstração, pelos modernos métodos imunológicos, de sua heterogeneidade. Foi possível demonstrar que uma grande parte destes tumores, considerados como histiocíticos nas classificações pré-imunológicas, são na verdade tumores linfocitários, mais exatamente tumores imunoblásticos: as células volumosas, interpretadas pelos patologistas em bases puramente morfológicas como histiócitos, eram na verdade linfócitos estimulados, no estágio de imunoblastos (B_2 na classificação de Piessens). Por isto estes processos foram classificados por Lennert e colaboradores como sarcomas imunoblásticos, o mesmo sucedendo na classificação de Luke e Collins. Devem ser diferenciados dos verdadeiros processos histiocíticos, que na verdade existem, os denominados "reticulosarcomas M", nas classificações de Lennert e cols. e "linfomas histiocíticos", na classificação de Lukes e Collins. Ao que tudo indica, estas formas realmente histiocíticas de linfomas são muito raras, e a maioria dos casos previamente denominados como "reticulosarcomas", em classificações como a de Gall e Mallory e "Linfomas histiocíticos", na classificação de Rapaport são, na realidade linfomas linfocíticos do tipo B.

O tratamento dos linfomas histiocíticos é conduzido de um modo semelhante ao dos linfomas linfocíticos. Os resultados em geral são muito inferiores. Nas antigas séries, como a de Lumb, estes pacientes apresentavam uma sobrevida muito precária: apenas 20% dos pacientes sobreviviam 3 anos, e 12% atingiam 5 anos. Na verdade, o quadro pouco se modificou nos últimos anos, com todo o progresso efetuado pela quimioterapia. Entretanto, se confirmado, o tratamento recentemente proposto pelo grupo de DeVita, do National Cancer Institute (Schein e cols., 1976) modifica de modo radical este panorama negativo. Utili-

zando a associação adriamicina, ciclofosfamida e vincristina (fase mielo-supressiva) alternadamente com bleomicina e prednisona (fase não mielo-supressiva), aqueles pesquisadores obtiveram 48% de remissões completas em 25 casos de linfomas histiocíticos avançados difusos, com uma remissão média de um ano. A protocolo recebeu a sigla BACOP e acreditam os autores que determine remissões comparáveis ao MOPP na doença de Hodgkin.

Complicações dos linfomas

Na verdade, tratam-se apenas de manifestações menos usuais, mas que necessitam de uma conduta específica. Em outros casos, porém, são conseqüentes a desvios imunológicos e constituem realmente complicações clínicas.

As *efusões pleurais* são complicações muito freqüentes em todos os linfomas e devem-se tanto à compressão do canal torácico por linfonodos quanto à invasão pleural pelo linfoma. O primeiro caso cede com a regressão pela terapêutica da compressão. O segundo exige o mais das vezes a evacuação do derrame e introdução de uma substância irritante, visando a aderência das pleuras e a formação de um paquipleuriz como o único meio de controlar o derrame. Pessoalmente, o autor tem empregado a atebri-na (100 mg), repetindo o número de vezes que for necessário. É importante evacuar totalmente o derrame antes da injeção. J. Teixeira (comunicação pessoal) usa o talco para a mesma finalidade. Recentemente, Wallach propôs o uso de tetraciclina intra-pleural, com excelentes resultados.

As *complicações neurológicas* dos linfomas são múltiplas, como infiltrações, desmielinização, compressão, e neuropatias iatrogênicas, como as conseqüentes aos alcalóides da Vinca Rosa. Sua simples enumeração transcende às dimensões deste capítulo. Entretanto, não é possível deixar de salientar a mais importante destas eventualidades, qual seja, a invasão extradural do canal raqueano por massa tumoral linfomatosa (Plancha XIX-G 6 e 7) propagada do

mediastino ou do retroperitônio. O quadro clínico principia por parestesias, que evolve para a para-paresia e por vezes rapidamente para a paraplegia. A primeira suspeita de compressão medular impõe-se a punção lombar com raquimaniometria e prova de Queckenstedt seguida por mielografia. Positivada a existência de massa tumoral é efetuada imediatamente a laminectomia, seguida por cobaltoterapia local. Deve ser lembrado que pacientes submetidos à radioterapia do eixo raqueano apresentam com frequência parestesias nos membros, acompanhadas geralmente pelo sinal de Lhermitte, que se caracteriza por uma sensação de choque elétrico ao fletir o pescoço. Esta síndrome, conhecida como mielopatia actínica transitória, não deve ser confundida com as mielopatias compressivas (Marty e Minckler).

Muito importantes como complicações iatrogênicas são as consequências precoces ou tardias das doses tumorícidas de radioterapia. Particularmente temível é a pneumonite actínica peri-mediastinal por seu caráter evolutivo, que pode levar à insuficiência respiratória irreversível (Plancha XIX-G, 1). Também no miocárdio e no pericárdio podem surgir graves manifestações degenerativas. A irradiação dos rins determina nefrite actínica, que pode levar o rim a contrair-se a 1/4 do seu volume original. A síndrome acompanha-se de insuficiência renal progressiva, com hipertensão. Uma das grandes vantagens da esplenectomia, efetuada no estagiamento da doença de Hodgkin, é dispensar a irradiação da loja esplênica e assim evitar a irradiação do rim esquerdo. Além da medula óssea, que sempre é deprimida pelo tratamento irradiante, mas que, nas doses habituais, apresenta uma recuperação satisfatória, a medula espinal também sofre as consequências do tratamento irradiante. Isto é particularmente temível nos pontos de junção da irradiação supra e infradiafragmática, onde, se houver superposição, a medula espinal pode receber uma dose excessiva de radiação e sofrer necrose. O autor já teve oportu-

nidade de acompanhar, com Claudio Naylor e N. Finkel, um caso de mielopatia actínica progressiva ascendente, de curso fatal, em uma paciente com doença de Hodgkin, irradiada com acelerador linear.

Também importantes são as complicações de *natureza imunológica*, as quais podem traduzir-se por desvios imunitários com fenômenos de auto-agressão, como por simples deficiência imunológica. No primeiro caso, não é rara a ocorrência de anemia hemolítica auto-imune (Eisner e cols.) ou de púrpura trombocitopênica imunológica. Com relação à depressão imune, a mais importante nos linfomas é a determinada pela deficiência de linfócitos T, responsáveis pela imunidade celular. Esta deficiência constitui mesmo prova diagnóstica, pois há muito que se sabe que os linfomas apresentam anergia tuberculínica precoce. Esta deficiência imunológica é agravada pelos métodos de tratamento utilizados atualmente, radioterápicos e quimioterápicos, ambos imunossupressores. Deve-se a isto a enorme frequência, nas formas avançadas de linfomas, de infecções oportunistas sistêmicas, como a candidíase, a torulose, (Plancha XIX-G 4) a pneumonia por *Pneumocystis carinii* e, muito especialmente, o herpes zoster disseminado. (Plancha XIX G 3) Este constitui ocorrência extremamente frequente e pode ser tratado com arabinosídeo-C, um antimetabólito de ação antipirimidina (Whilley e cols.) Mas, de qualquer forma, qualquer destas infecções traduz um grave deficit imunológico, correspondendo a um prognóstico grave do caso, mesmo que se consiga contornar o episódio infeccioso.

Referências bibliográficas

- Aisenberg, A.C.: Malignant lymphoma. N. Engl. J. Med. 288: 883-890-935-941, 1973.
- Alper, C.A.: B-Lymphocyte Malignancy, New England Jour. of Med. 289: 154, 1973.
- Anderson, R.E. e Ihida, K. Malignant lymphoma in survivors of the atomic bomb in Hiroshima. Ann. Int. Med. 61: 853, 1964.
- Arseneau, J.C., Sponzo, R.W., Levin, D.L. et alii: Non-lymphomatous - malignant

- tumors complicating Hodgkin's disease: Possible association with intensive therapy. *N. Engl. J. Med.* **287**: 1119, 1972.
- Arseneau J.C. e al.: American Burkitt's Lymphoma: a clinicopathologic study of 30 cases. *Amer. J. Med.* **58**: 314, 1975, also, pg. 322.
 - Aur, R.J.A., Hustu, H.O., Simone, J.V., Pratt, C.B. & Pinkel, D.: Therapy of Localized and Regional Lymphosarcoma of Childhood, *Cancer*, **27**: 1823, 1971.
 - Bast, R.C., Zzar, B., Borsos, T. e Rapp, H.J.: BCG and Cancer. *New Engl. J. Med.* **290**: 1413 e 1458, 1974.
 - Bernard, J., Boiron, M., Teillet, F.R. et alii: Combined radiotherapy and chemotherapy in human lymphomas. In: R.L. Clark e cols.: *Oncology. Year Book Ed.* Chicago. 1971. Pg. 538.
 - Brill, N.E., Baher, G. & Rosenthal, N.: Generalised Giant Lymph Follicle Hyperplasia of Lymph Nodes and Spleen. *J. Amer. Med. Ass.* **84**: 668, 1925.
 - Burchenal, J.E. — Features Suggesting Curability in "Leukemia and Lymphoma" in *Leukemia-Lymphoma, Year Book Medical Publishers Inc.*, Chicago, 1970, pg. 93.
 - Burstein, N.A. e Allison, A.C.: Effect of antilymphocytic serum on the appearance of reticular neoplasms in SJL/J mice. *Nature (Lond)* **225**: 1139, 1970.
 - Canellos, G.P., Young, R.C. and Devita, V.T.: Combination chemotherapy for advanced Hodgkin's disease in relapse following extensive radiotherapy, *Clinical Pharmacology and Therapeut.* **13**: 750, 1972.
 - Canellos, G.P., Young, R.C., Berard, C.W. et alii: Combination chemotherapy and survival in advanced Hodgkin's disease. *Arch. Int. Med.* **131**: 388, 1973.
 - Carbone, P.P.: Non-Hodgkin lymphomas: recent observations on natural history and intensive treatment. *Cancer* **30**: 1511, 1972.
 - Carter, S.K. e Goldsmith, M.A.: Combination chemotherapy and combined modality approaches to Hodgkin's disease. In: Lacher, M.L., op. cit., pg. 193.
 - Carter, S.K. e Livingstone, R.B.: Single-agent therapy for Hodgkin's disease. *Arch. Int. Med.* **131**: 377, 1973.
 - Cline, M.J. e Haskell, C.M.: *Cancer Chemotherapy*. W.B. Saunders Co. Philadelphia. 1975.
 - Cooper, M.D., Perey, D.Y., Peterson, R.D.A., Gabrielsen, A.E. & Good, R.A., The Two-Component Concept of Lymphoid System, in *Imunology Deficiency Diseases in Man, in Birth Defects Original Articles Series*, 1968, **4**(1), 7-17.
 - Cummings, N.A. et al: Sjögren's syndrome: Newer aspects of research, diagnosis and therapy. *Ann. Intern. Med.* **75**: 937, 1971.
 - Dameshek, W. & Gunz, F.: *Leukemia* (second edition) Grune & Stratton, New York, 1964.
 - Dancot, H. e Feremans, W.: The curability of lympho and reticulosarcomas. In: Mushoff (ed.): *Diagnosis and Therapy of Malignant Lymphoma*. Springer-Verlag. Berlin. 1974. Pg. 201.
 - Desser, R. K.M., Moran, E. M. & Ultmann, J.E.: Staging of Hodgkin's Disease and Lymphoma: Diagnostics Procedures Including Staging Laparotomy and Splenectomy, *Medical Clinics of North America*, **57**: 479, 1973.
 - DeVita, V.T. Serpick, A.A. & Carbone, P.P.: Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Hodgkin's disease, *Ann. Intern. Med.* **73**: 881, 1970.
 - Donaldson, S.S., Moore, M.R., Rosenberg, S.A. & Vosti, K.L.: Characterization of Postsplenectomy Bacteremia among Patients with and without Lymphoma, *New England Jour. of Med.*, **287**: 69, 1972.
 - Doyle, A.P. e Hellstrom, H.R.: Mesantoin lymphadenopathy morphologically simulating Hodgkin's disease. *Ann. Intern. Med.* **59**: 363, 1963.
 - Ellman, L.: Bone marrow biopsy in the evaluation of lymphomas carcinoma and granulomatous disorders. *Amer. J. Med.* **60**: 1, 1976.
 - Eisner, E., Ley, A.B. & Mayer, K.: Coombs — positive Hemolytic Anemia in Hodgkin Disease, *Ann. of Int. Med.* **66**: 258, 1967.
 - Epstein, M.A. e Barr, Y.M.: Cultivation in vitro of human lymphoblasts from Burkitt malignant lymphoma. *Lancet* **1**: 252, 1964.
 - Fuller, L.M. e Gamble, J.F.: Current concepts in cancer. **40**. Updated Hodgkin's disease: Combined chemotherapy-radiotherapy program. *JAMA* **223**: 168, 1973.
 - Gall, E.A. & Mallory, T.B. Malignant Lymphoma: A Clinico-Pathologic Study of 618 Cases, *Amer. J. Path.* **18**: 381, 1942.
 - Gall, E.A., & Rappaport, H.: Seminar on Diseases of Lymph Nodes and Spleen. In: *Proceedings of 23rd Seminar, American Society of Clinical Pathology*, 1958. Ed: J.R. McDonald.
 - Galton, D.A.G.: Malignant lymphoma and Hodgkin's disease. In: *Tutorials in postgraduate medicine: Hematology*. Hoffbrand, A.V. e Lewis, S.M. (eds.). William Heinemann Med. Books. London. 1972.
 - Gams, R.A., Neal, J.A. e Conrad, F.G.: Hydantoin-induced pseudo-pseudo-lymphoma. *Ann. Intern. Med.* **69**: 557, 1968.
 - Gilbert, R.: Radiotherapy in Hodgkin's Disease (Malignant Granulomatosis): Anatomic and Clinical Foundations; Governing Principles; Results. *Amer. Roentgenol.* **41**: 198, 1939.
 - Glatstein, E., Guernsey, J.M., Rosenberg, S.A., & Kaplan, H.R.: The Value of Laparotomy and Splenectomy in the Staging of Hodgkin's Disease. *Cancer*, **24**: 709, 1969.
 - Gross, L.: Spontaneous leukemia develop-

- ping in C3H mice following inoculation in infancy with AK-leukemia extracts or AK-embryos. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 76: 27, 1951.
- Hansen, J.A. e Good, R.A.: Malignant disease of the lymphoid system in immunological perspective. *Human Pathol.* 5: 567, 1974.
 - Hanks, G.E. et al: Contribution of diagnostic laparotomy to staging non-Hodgkin lymphomas. *Cancer* 29: 41, 1972.
 - Hanks, G.E., Terry L.N. Jr., Bryan, J.A. & Newsome, J.F.: Contribution of Diagnostic Laparotomy to Staging non-Hodgkin's Lymphoma, *Cancer*, 29: 41, 1972.
 - Hayhoe, F.G.J. e Flemons, R.J.: An atlas of haematological cytology. Wiley-Interscience. New York 1970.
 - Henle, G., Henle, W. e Diehl, V.: Relations of Burkitt's tumor associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.* 59: 94, 1968.
 - Hoogstraten, B., Holland, J.F., Kramer, S. et alii: Combination chemotherapy-radiotherapy for stage III Hodgkin's disease. *Arch. Intern. Med.* 131: 424, 1973.
 - Jackson, H. & Parker, F., Jr.: Hodgkin's Disease and Allied Disorders, Oxford University Press, New York, 1947.
 - Jacobs, M.L.: Malignant Lymphomas and their Management, Springer Verlag Ed., New York, 1968.
 - Johnson, R.E. — The Curative Radiotherapy of Lymphomas. In: Currents Concepts in the Management of Leukemia and Lymphoma, J.E. Ultman & cts. Springer-Verlag Ed. New York, 1971, 52-56.
 - Johnson, R.E.: Total body irradiation as primary therapy for advanced lymphosarcoma. *Cancer* 35: 242, 1974.
 - Jones, E.J.: Clinical Features and Course of the Non Hodgkin Lymphomas, *Clinics in Haematology*. 3: 131, 1974.
 - Jones, S.E. et al: Non-Hodgkin lymphomas. IV: Clinicopathologic correlations in 405 cases. *Cancer* 31: 806, 1973.
 - Kaplan, H.S. — Evidence for a Tumoricidal Dose Level in the Radiotherapy of Hodgkin's Disease *Cancer Res.* 26: 1221, 1966.
 - Kaplan, H.S.: Hodgkin's Disease. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1972.
 - Kaplan, H.S.: Long-Term Results of Palliative and Radical Radiotherapy of Hodgkin's Disease, *Cancer Research*. 26: 1250, 1966.
 - Kaplan, H.S.: Radiotherapy of advanced Hodgkin's disease with curative intent. *JAMA* 223: 50, 1973.
 - Kaplan, H.S. e Smithers, D.W.: Autoimmunity in man and homologous disease in mice in relation to the malignant lymphomas. *Lancet* 2: 1, 1959.
 - Kaufman, J.H. et al: Lymphosarcoma: a comparison of extended to conservative-chemotherapy. *Cancer* 37: 1283, 1976.
 - Kim, H. e Dorfman, R.F.: Morphological studies of 84 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of non-Hodgkin lymphomas. *Cancer*, 33: 657, 1974.
 - Kimonth. J.B., Taylor, G.W. e Harper. R.A.: Lymphangiography: Tecniue for its clinical use in lower limb. *Br. Med. Jour.* 1: 940, 1955.
 - Lacher, M.J.: Hodgkin's Disease. John Wiley & Sons eds. New York 1976.
 - Lacher, M.J. e Durant, J.R.: Combined vinblastine and chlorambucil therapy of Hodgkin's disease. *Ann. Inter. Med.* 62: 468, 1965.
 - Lee, Y.N. e Spratt Jr. J.S.: Malignant lymphoma: nodal and extranodal diseases. Grune & Stratton New York, 1974.
 - Lenhard, R.E., Jr: Eastern Cooperative Oncology Group Studies. *Arch. Intern. Med.* 131: 418, 1973.
 - Lennert, K.: Morphology and classification of malignant lymphomas and so-called reticulosis. *Acta Neuropathologica (Supplementum VI)* 1-16. 1975.
 - Lever. W.F.: Histopathology of the Skin, J.B. Lippincot Co. Ed., Philadelphia, London, Montreal, 1949 (p. 409).
 - Luce, J.K. Gamble, J.F., Wilson, H.E., Monto R.W., Isaacs, B.L., Palmer, R.L., Colman, C.A., Hewlet, J.S., Gehan, E.A. & Frei, E.: Combined Cyclophosphamide, Vincristine and Prednisone Therapy of Malignant Lymphoma, *Cancer*. 28: 306, 1971.
 - Luce, J.K. et al: Combined cyclophosphamide, vincristine and prednisone therapy of malignant lymphoma. *Cancer* 28: 306, 1971.
 - Lukes, R.J.: Malignant Lymphoma: Histologic Considerations, in Currents Concepts in the Management of Leukemia and Lymphoma by Ultman, J.E. & col., Springer-Verlag, New York, 1971, pg. 6-23.
 - Lukes, R.J. Butler, J.J. & Hicks, E.B.: The Natural History of Hodgkin's Disease as Related to its Pathologic Picture, *Cancer*, 19: 317, 1966.
 - Lukes, R.J. e Butler, J.J.: The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Research* 26: 1063, 1966.
 - Lukes, R.J. e Collins, R.D.: Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 34: 1488, 1974.
 - Lukes, R.J., Tindle, B.H. e Parker, J.W.: Reed-Sternberg cells in infectious mononucleosis. *Lancet* 2: 1003, 1969.
 - Lumb, G.: Tumours of Lymphoid Tissue, E. & S. Livingstone Ed., Edinburgh & London, 1954.
 - Marty, R. & Minckler, D.S.: Radiation Myelitis Simulating Tumor, *Arch. Neurolog.* 29: 352, 1973.

- Medeiros, O.P.: Linfoangiografia pelo Etiodol — Considerações gerais. *Jor. Bras. Medicina*. 9: 1129 — 1965.
- Mellors, R.C.: Autoimmune disease in NZB/BL mice. II. Autoimmunity and malignant lymphoma. *Blood* 27: 435, 1966.
- Mitchell, R.I., Vera Peters, M., Brown, T.C. & Rideout, D.: Laparotomy for Hodgkin's Disease: Some Surgical Observations. *Surgery*. 71: 694, 1972.
- Moore, M.R., Bull, J.M., Jones, S.E. et alii: Sequential radiotherapy in the treatment of Hodgkin's disease: A progress report. *Ann. Int. Med.* 77: 1, 1972.
- Niederman, J.C. et al: Infectious mononucleosis: EB-virus shedding in saliva and the oropharynx. *New Engl. J. Med.* 294: 1355, 1976.
- Burkitt, D.P.: Long term remissions following one and two doses chemotherapy for African lymphoma. *Cancer* 20: 756, 1967.
- Peters, M.V.: Changing Concepts in Radiotherapy for the Lymphomas, in *Leukemia-Lymphoma*, Year Book Medical Publishers Inc. Chicago, 1970, 261-274.
- Peterson, R.D.A., Cooper, M.D. e Good R.A.: The pathogenesis of immunologic deficiency diseases. *Am. J. Med.* 38: 579, 1965.
- Pierce, J.C. et al: Lymphoma, a complication of renal allotransplantation in man. *JAMA* 219: 1593, 1972.
- Piessens, W.F.: New concepts in the biology of lymphomas. In: *Post Graduate Course in Clinical Hematology*. Offered by Harvard Medical School. 25 Shattuck Street, Boston, Massachusetts. February 23-25, 1976.
- Portlock, C.S. e Rosenberg, S.A.: Combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in advanced non-Hodgkin lymphomas. *Cancer* 37: 1275, 1976.
- Rappaport, H.: Malignant lymphomas. In: *Atlas of Tumor Pathology*, Section III, Fasc. 8, Tumors of the Hematopoietic System. Armed Forces Inst. Pathol. Washington, 1966.
- Whitley, R.J. et al: Adenine Arabinoside therapy of herpes zoster in the immunosuppressed. *New Engl. J. Med.* 294: 1193, 1976.
- Rappaport, H., Winter, W.S. & Hicks, E.B. — Follicular Lymphoma. A Re-evaluation of its Position in the Scheme of Malignant Lymphoma, based on a Survey of 253 Cases. *Cancer*, 9: 792, 1956.
- Rosenberg, S.A. (Chairman): Report of the Committee on the Staging of Hodgkin's Disease. *Cancer Research*, 26: 1310, 1966.
- Rosenberg, S.A. (Chairman): Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Procedures. *Cancer Research*. 31: 1862, 1971.
- Schein, P.S., deVita Jr., V.T., Hubbard, S. et alii: Bleomycin, Adriamycin, Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone (BACOP) combination chemotherapy in the treatment of advanced diffuse histiocytic lymphoma. *Ann. Int. Med.* 85: 417, 1976.
- Sen, L. e Borella, L.: Clinical importance of lymphoblasts with T markers in childhood acute leukemia. *New Engl. J. Med.* 292: 828, 1975.
- Sheehan, W.W.: The Relationship between Lymphocytic Leukemias and Lymphomas, in Ultman, J.E. and cols: *Currents Concepts in the Management of Leukemia and Lymphoma*, Springer Verlag, New York 1971, 24-31.
- Smith, C.K., Cassidy, J.T. e Bole, G.G.: Type 1 dysgammaglobulinemia systemic lupus and lymphoma. *Am. J. Med.* 48: 113, 1970.
- Symmers, D.: Follicular Lymphadenopathy with Splenomegaly. A Newly Recognised Disease of the Lymphatic System. *Arch. Path.* 1927. 3: 816-820.
- Tubiana, M. e Amiel, J.: Current concepts in cancer. Nº 39. Updated Hodgkin's disease, combined radiation therapy and chemotherapy. *JAMA* 223: 61, 1973.
- Ultmann, J.E.: Hodgkin's Disease: Laparotomy or Not? *Ann. Int. Medicine*, 76: 330, 1972.
- Ultmann, J.E. & Moran, E.M.: Clinical Course and Complications in Hodgkin's Disease, *Arch. Int. Med.* 131: 332, 1973.
- Vertzmann, L. — com. pessoal.
- Wallace, S.: Newer Radiodiagnostic Contributions to the Study of the Lymphoma Patient, in *Leukemia — Lymphoma*. Year Book Medical Pub., Chicago, 1970, 223.
- Wallach, H.W.: Intrapleural tetracycline for malignant pleural effusions. *Chest*: 68: 510, 1975.
- Watson, R.C.: Lymphangiography. In: Lacher, M.J.: *Hodgkin's disease*. A Wiley Biomedical-Health Publication, London. 1976. Pg. 51.

Plancha XIX - A

Doença de Hodgkin:

Figura 1 — Forma linfo-histiocitária nodular (ob. 10 — oc. 10 — col. HE).

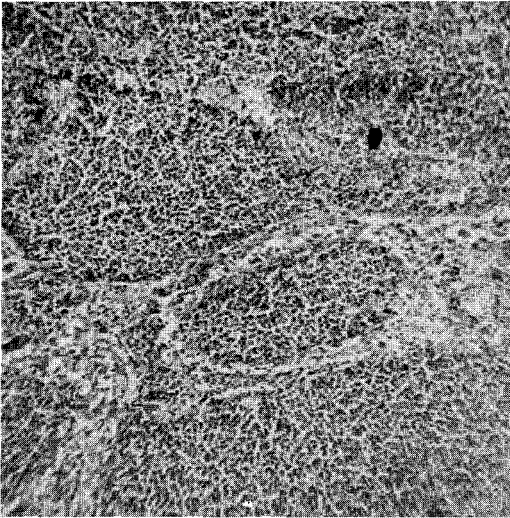
Figura 2 — Pormenor da preparação anterior vendendo-se o predomínio linfocitário e uma célula de Reed-Sternberg (ob. 50 HI — oc. 10 — col. HE).

Figura 3 — Forma de celularidade mista — aspecto panorâmico. (Ob. 20 — oc. 10 — col. HE).

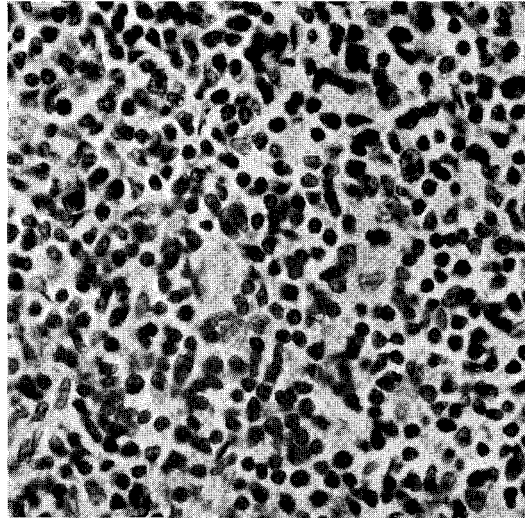
Figura 4 — Detalhe da figura anterior, mostrando células de Reed-Sternberg de permeio com linfócitos, histiócitos, raros polimorfonucleares; discreta proliferação fibroblástica (ob. 50 HI — oc. 10 — col. HE).

Figura 5 — Forma reticular — aspecto panorâmico (Ob. 20 — oc. 10 — col. HE).

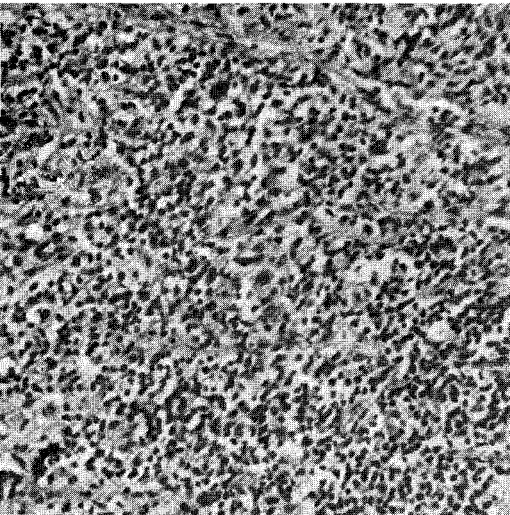
Figura 6 — Detalhe da preparação anterior evidenciando numerosas células de Reed-Sternberg, com pronunciadas dismorfias, ao par de escassa população linfocitária. (Ob. 50 HI — oc. 10 — col. HE).



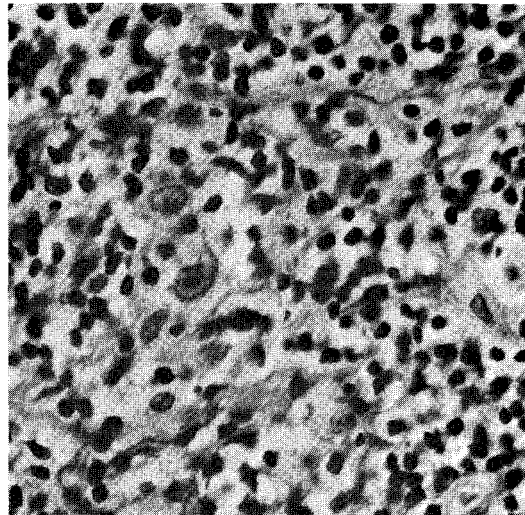
1



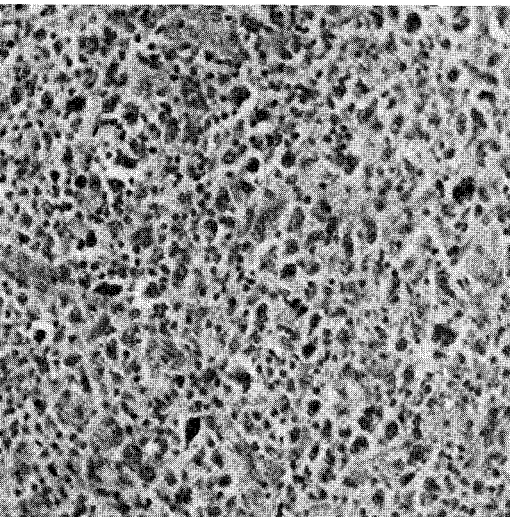
2



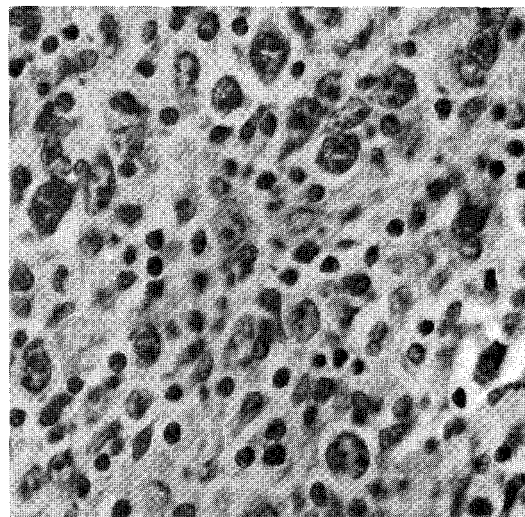
3



4



5



6

Plancha XIX - B

Doença de Hodgkin:

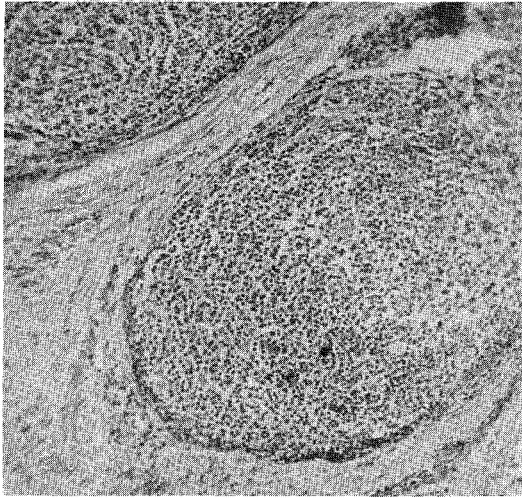
Figura 1 — Esclerose nodular — aspecto panorâmico: nódulos linfóides envolvidos por faixas fibrosas (ob. 10 — oc. 10 — col. HE).

Figura 2 — Esclerose nodular: agrupamento de células de Reed-Sternberg, de aparência "lacunar" no seio do tecido linfóide (ob. 20 — oc. 10 — col. HE).

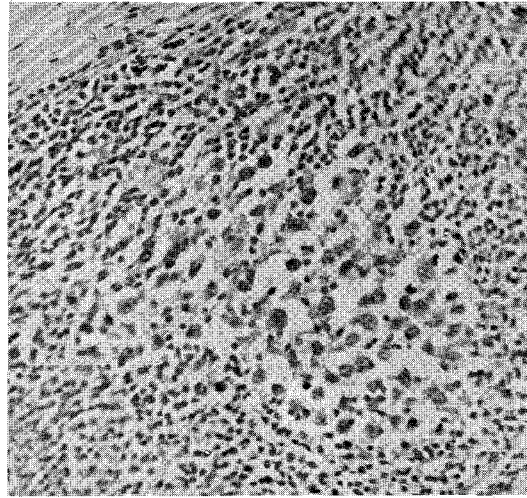
Figura 3 — Detalhe da célula lacunar da preparação precedente, realçando o espaço claro perinuclear (ob. 85 HI — oc. 10 — col. HE).

clear (ob. 85 HI — oc. 10 — col. HE).

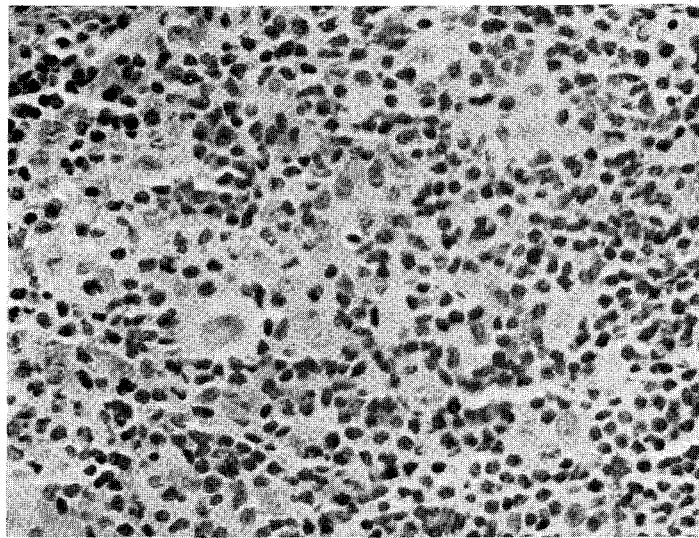
Figura 4 — Aspecto citológico da célula de Reed-Sternberg, obtido por "imprint" de gânglio de paciente portador de forma esclero-nodular: célula binucleada, com nucléolo proeminente, aspecto especular. Não se vê o halo claro, que é produto da fixação no tecido. (Obj. 100 HI — oc. 10 — col. MGG).



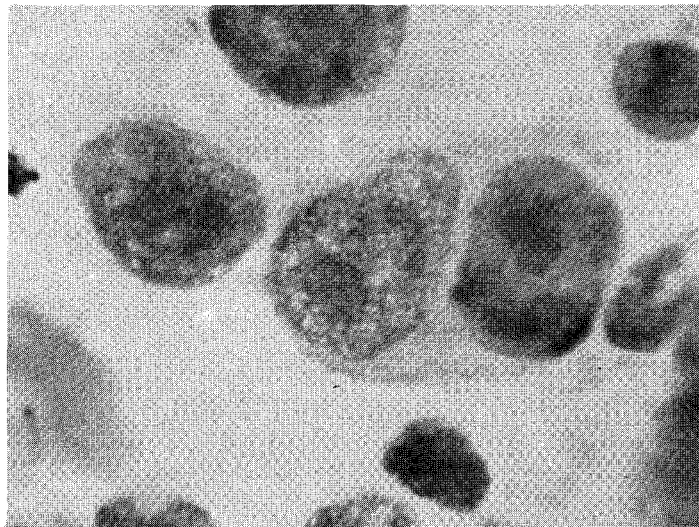
1



2



3



4

Plancha XIX - C
Linfomas mono-morfos
(“não Hodgkin”)

Figura 1 — Linfoma linfocítico nodular (ob. 10 — oc. 10).

Figura 2 — Linfoma linfocítico difuso (ob. 10 — oc. 10).

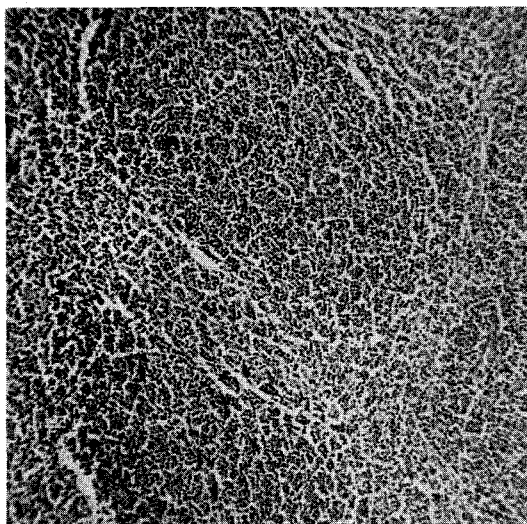
Figura 3 — Linfoma linfocítico bem diferenciado (ob. 20 — oc. 10).

Figura 4 — Linfoma linfocítico pouco diferenciado (ob. 20 — oc. 10).

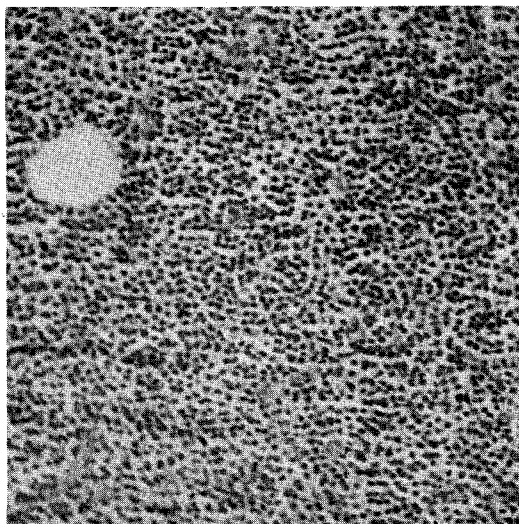
Figura 5 — Linfoma histiocítico — aspecto panorâmico (ob. 10 — oc. 10).

Figura 6 — Linfoma histiocítico — aspecto das células (ob. 50 HI — oc. 10).

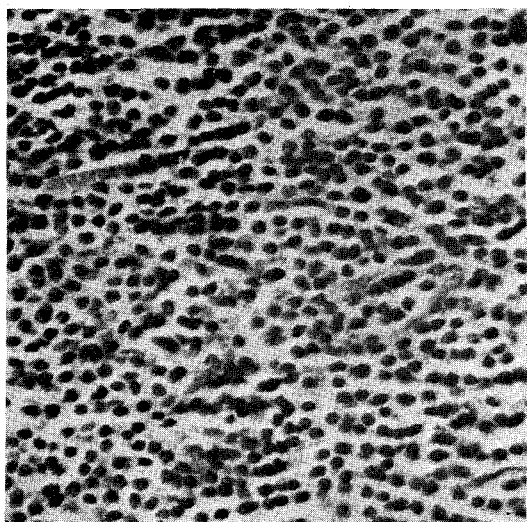
Observações — Coloração hematoxilina-eosina. A preparação da figura 5 e 6 foi efetuada pela Dra. Anadil Rosely.



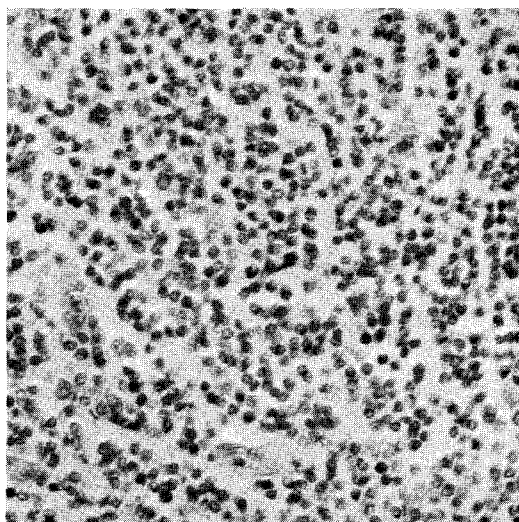
1



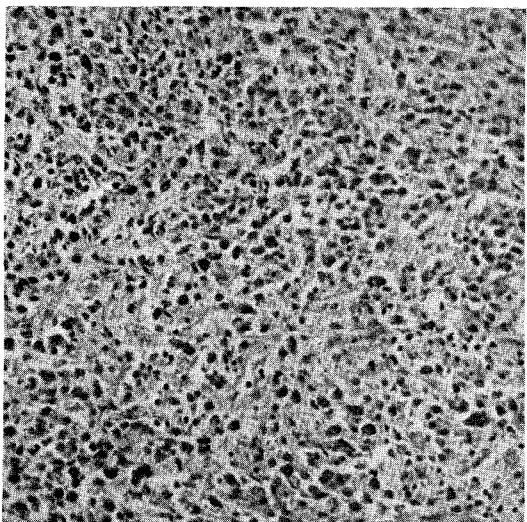
2



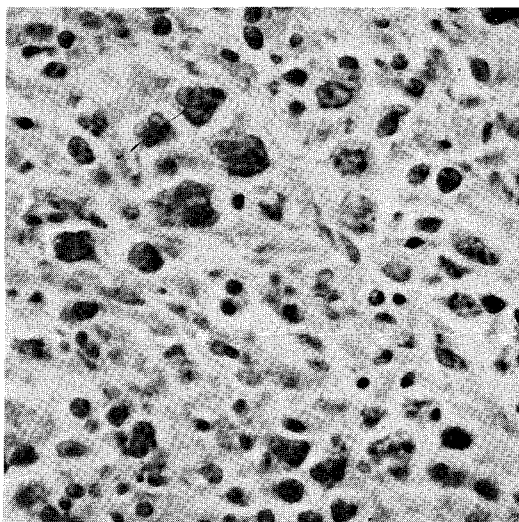
3



4



5



6

Plancha XIX - D

Doença de Hodgkin - Radiologia do Tórax

Figura 1 e 2 — Radiografia em A.P. e perfil de adenomegalias hilares bilaterais (caso de esclerose nodular).

Figura 3 — Adenomegalia para-traqueal direita.

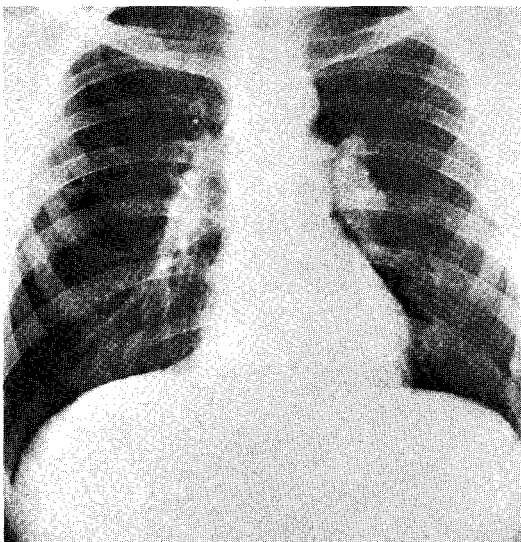
Figura 4 — Infiltração do parênquima pulmonar em forma avançada de doença de Hodgkin. Notar também o alargamento do mediastino, cujo contorno direito apresenta um aspecto bosselado. Houve regressão parcial das lesões com poliquimioterapia e posterior recaída e morte em insuficiência respiratória.

Figura 5 — Tomografia demonstrando massa me-

diastinal comprimindo a árvore brônquica, e determinando áreas de atelectasia e desvio do mediastino para a direita. Presença de derrame interlobar direito.

Figura 6 — Paciente portador de forma avançada de doença de Hodgkin, que evoluiu para infiltração pulmonar, formando numerosos nódulos que posteriormente se excavaram, como pode ser visto na radiografia. Houve regressão completa do quadro radiológico com quimioterapia anti-neoplásica (MOPP). Ulterior recaída e óbito. Forma inicialmente de escleronodular.

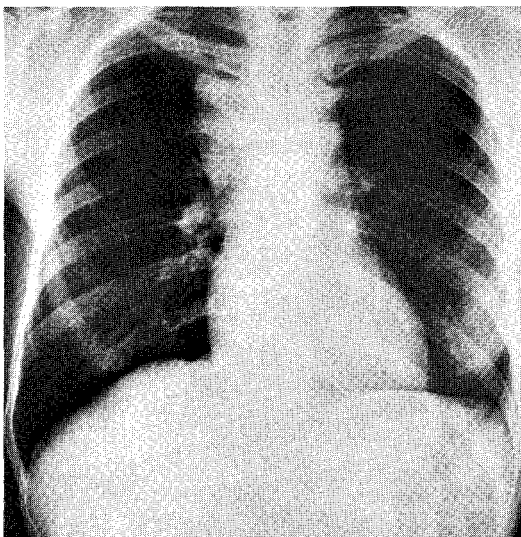
411 (XIX) Os linfomas - Doença de Hodgkin
- Linfomas linfocíticos
e histiocíticos.



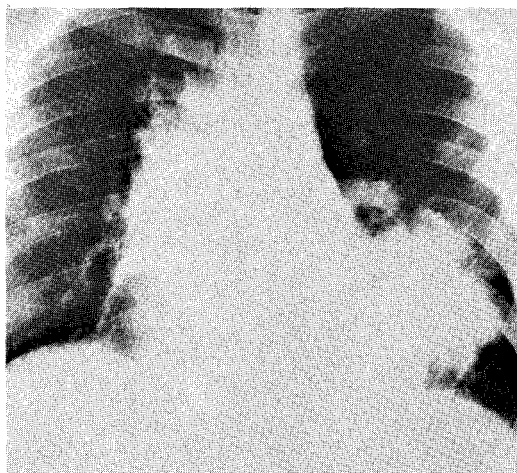
1



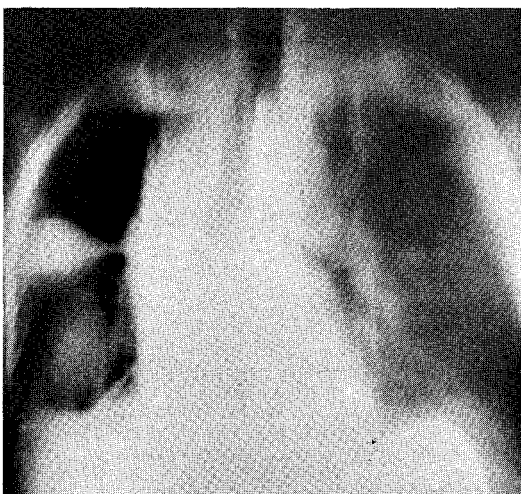
2



3



4



5



6

Plancha XIX - E

Linfomas - aspectos radiológicos

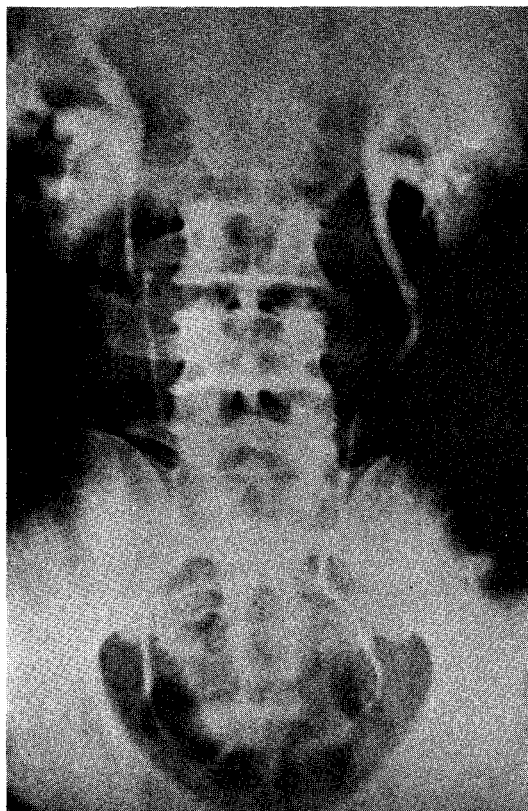
Figura 1 — Urografia excretora em caso de linfoma linfocítico: massas adenomegálicas para-vertebrais esquerdas deslocando o ureter.

Figura 2 — Cavografia em caso de doença de Hodgkin: a parede vascular juxta-vertebral encontra-se bosselada pela presença de adenomegalias patológicas (exame efetuado pelo Dr. Hermilio Guerreiro).

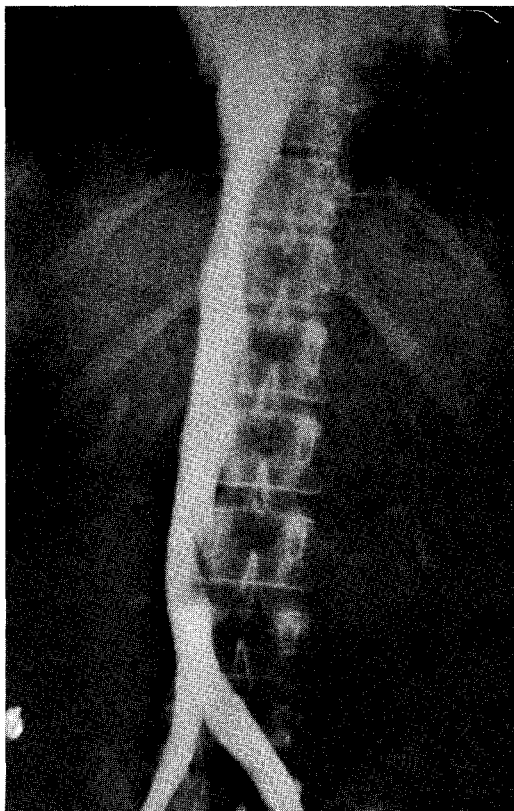
Figura 3 e 4 — Linfangiografia bi-pedal em caso

de doença de Hodgkin: aspecto patológico dos gânglios, com falhas de enchimento e textura reticular, muito própria e característica do gânglio linfomatoso. Vê-se ao nível das primeiras vértebras lombares gânglios opacificados somente na sua periferia. Doença de Hodgkin, estágio III, confirmado por laparatomia. Exame efetuado pelo Dr. Miguel Monteiro.

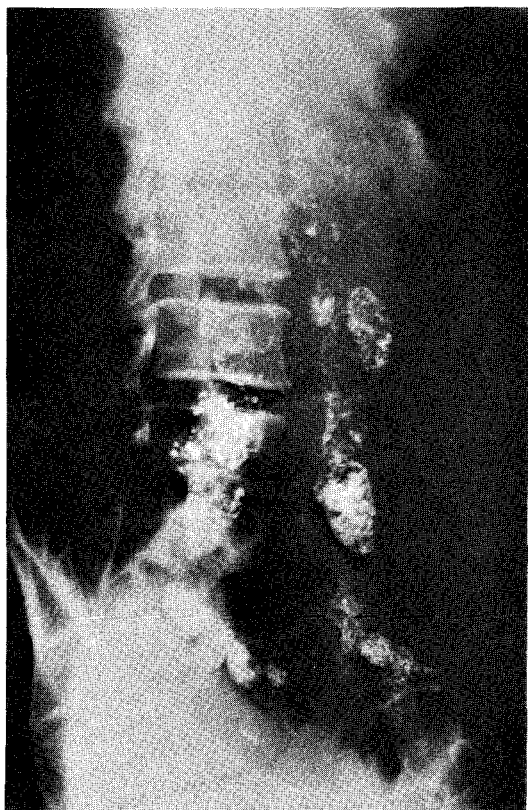
413 (XIX) Os linfomas - Doença de Hodgkin
- Linfomas linfocíticos
e histiocíticos



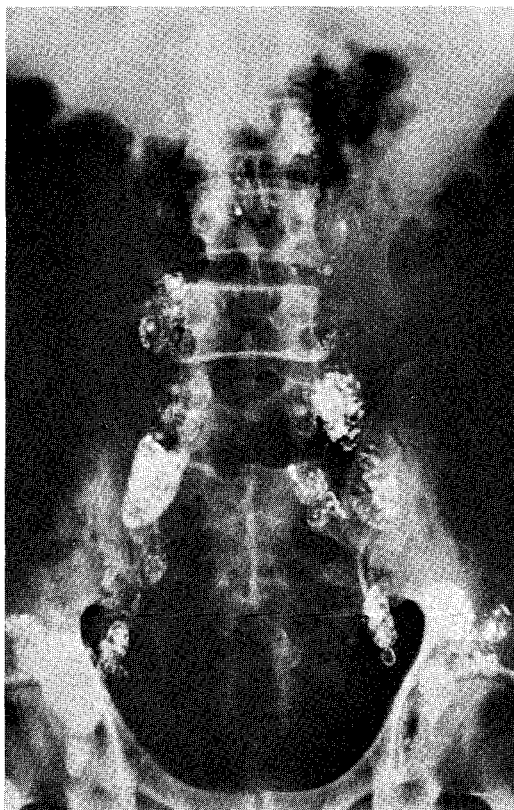
1



2



3



4

Plancha XIX - F
Linfomas linfocíticos
Tumor de Burkitt

Figura 1 — Aspecto da face de criança portadora de linfoma linfocítico com invasão de partes moles faciais. Entretanto a histopatologia demonstrou se tratar de um linfoma linfocítico difuso, sem o aspecto histopatológico próprio da forma de Burkitt. Este caso demonstra bem o fato de que nem todos os tumores linfomatosos faciais envolvendo a mandíbula são formas de Burkitt.

Figura 2 — Distribuição na África do tumor de Burkitt, delimitado ao norte pelo trópico de Câncer e ao sul pelo de Capricórnio. Esta distribuição tem levantado entre os epidemiologistas a forte suspeita da existência de um vetor (inseto?). Segundo Vianna, NJ: Lympho-reticular malignancies: epidemiologic and related aspects. University Park Press, Baltimore, 1975.

Figura 3 — Tumor de Burkitt: corte de ovário —

Aspecto panorâmico evidenciando homogeneização difusa da estrutura ovariana prévia. Notar espaços claros salpicados, configurando o aspecto de "céu estrelado". Obj. 10 — oc. 10 — col. HE).

Figura 4 — Pormenor da figura anterior realçando a população linfocitária indiferenciada, no permeio da qual vêm-se os histiócitos contendo restos de material fagocitado. Estas células, de coloração débil, conferem os espaços claros, que no fundo fortemente basófilo dos linfócitos, confere o aspecto de "céu estrelado". (Obj. 20, oc. 10).

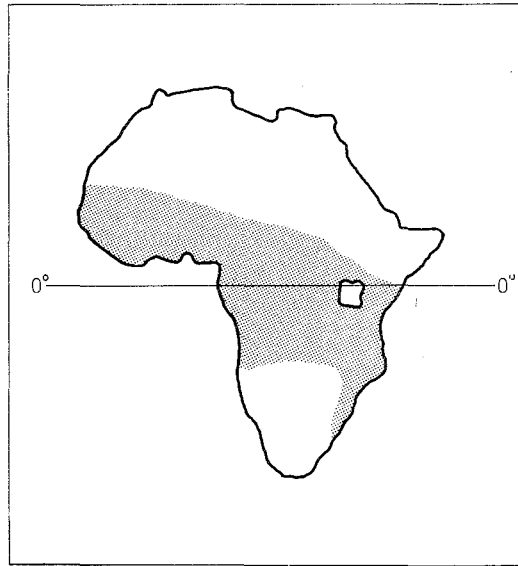
Figura 5 — Detalhe em maior aumento, mostrando a proliferação de linfócitos indiferenciados e o citoplasma claro dos histiócitos, (obj. 50 HI — oc.10).

Observação — O caso representado pelas figuras 3, 4 e 5 foi gentilmente cedido pelo Prof. Sebastião Sampaio Lacerda.

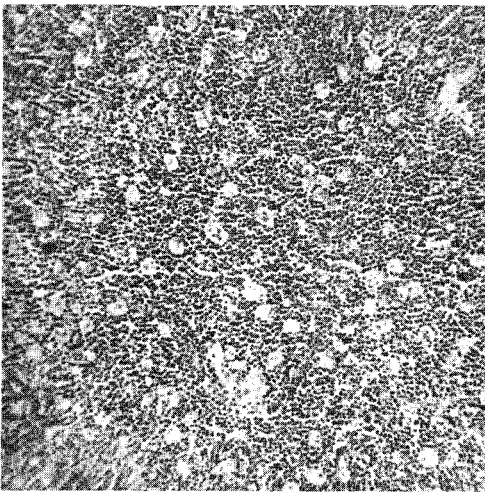
415 (XIX) Os linfomas - Doença de Hodgkin
- Linfomas linfocíticos
e histiocíticos



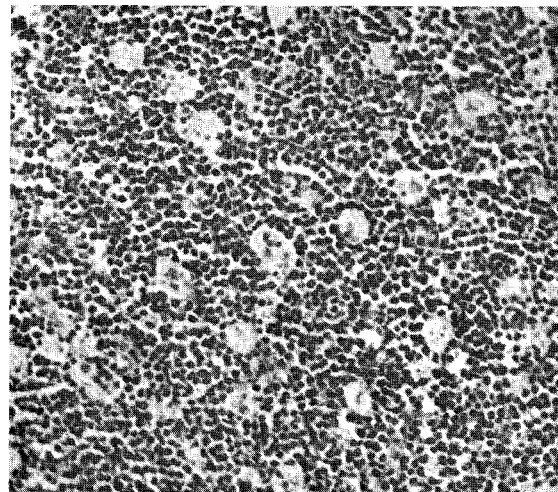
1



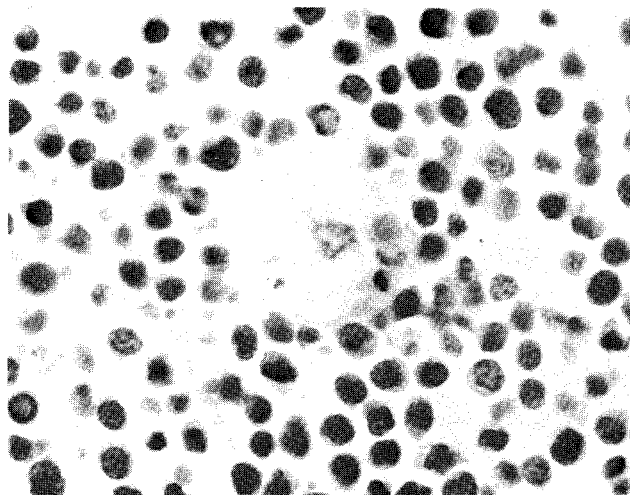
2



3



4



5

Plancha XIX - G

Complicações evolutivas e iatrogênicas dos linfomas

Figura 1 — Mediastinite actínica em paciente tratado com cobalto-terapia por forma de esclerose nodular de doença de Hodgkin. Notar o encurtamento do mediastino e as tramas fibrosas que se irradiam como que num sentido centrífugo.

Figura 2 — Paciente com linfoma histiocítico — infiltração tumoral universal da pele.

Figura 3 — Paciente com linfoma linfocítico difuso — Extenso herpes zoster comprometendo o plexo braquial.

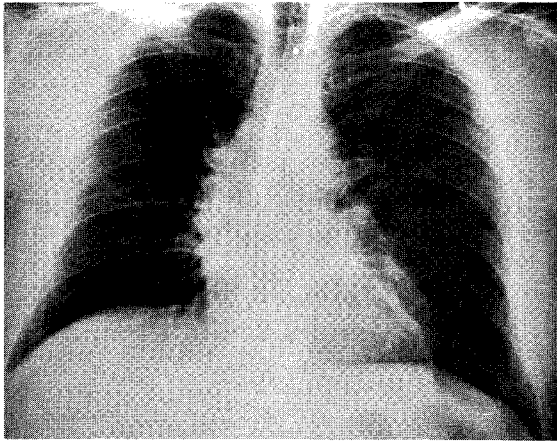
Figura 4 — Paciente com forma avançada de doença de Hodgkin: óbito por meningite por *Cryptococcus neoformans* (Tórula). Na microfotografia vê-se o espaço sub-aracnóide exibindo numerosos *Cryptococcus*; notar a escassa reação inflamatória (obj. 100 HI oc. 10 — col. HE).

Figura 5 — Infiltração esquelética em paciente com

forma mista de doença de Hodgkin, com intensa reação osteo-esclerótica, conferindo à vértebra o aspecto de "marfim".

Figura 6 — Paciente portadora de linfoma linfocítico difuso com intensa radiculalgia. O estudo radiológico com mielografia demonstrou em AP, na posição ortostática um bloqueio parcial ao nível de L3-L4, onde o contraste (Duropaque) fluiu muito lentamente, em gotas. Na incidência lateral, com a paciente em decúbito lateral vê-se uma falha de enchimento ao nível de L3-L4. As vértebras (sobretudo L2-L3 também apresentam lesões osteolíticas e osteoescleróticas. Houve regressão do quadro com cobaltoterapia. (Serviço de Neurocirurgia do HSE — Dr. J. Ribe Portugal; exame efetuado pelo Dr. Milton Curzio).

417 (XIX) Os linfomas - Doença de Hodgkin
- Linfomas linfocíticos
e histiocíticos



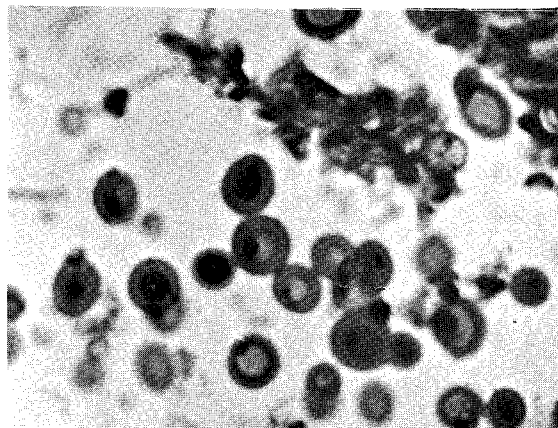
1



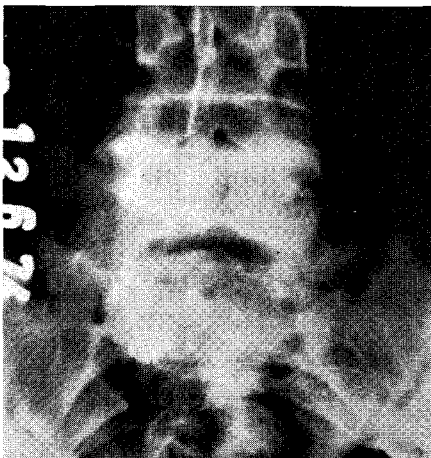
2



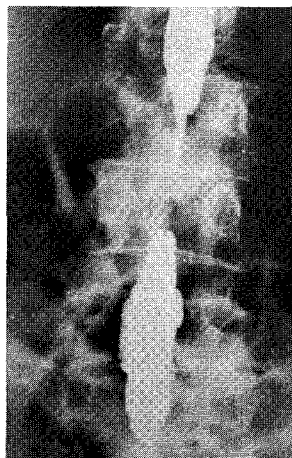
3



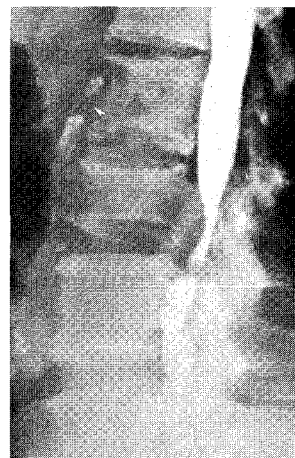
4



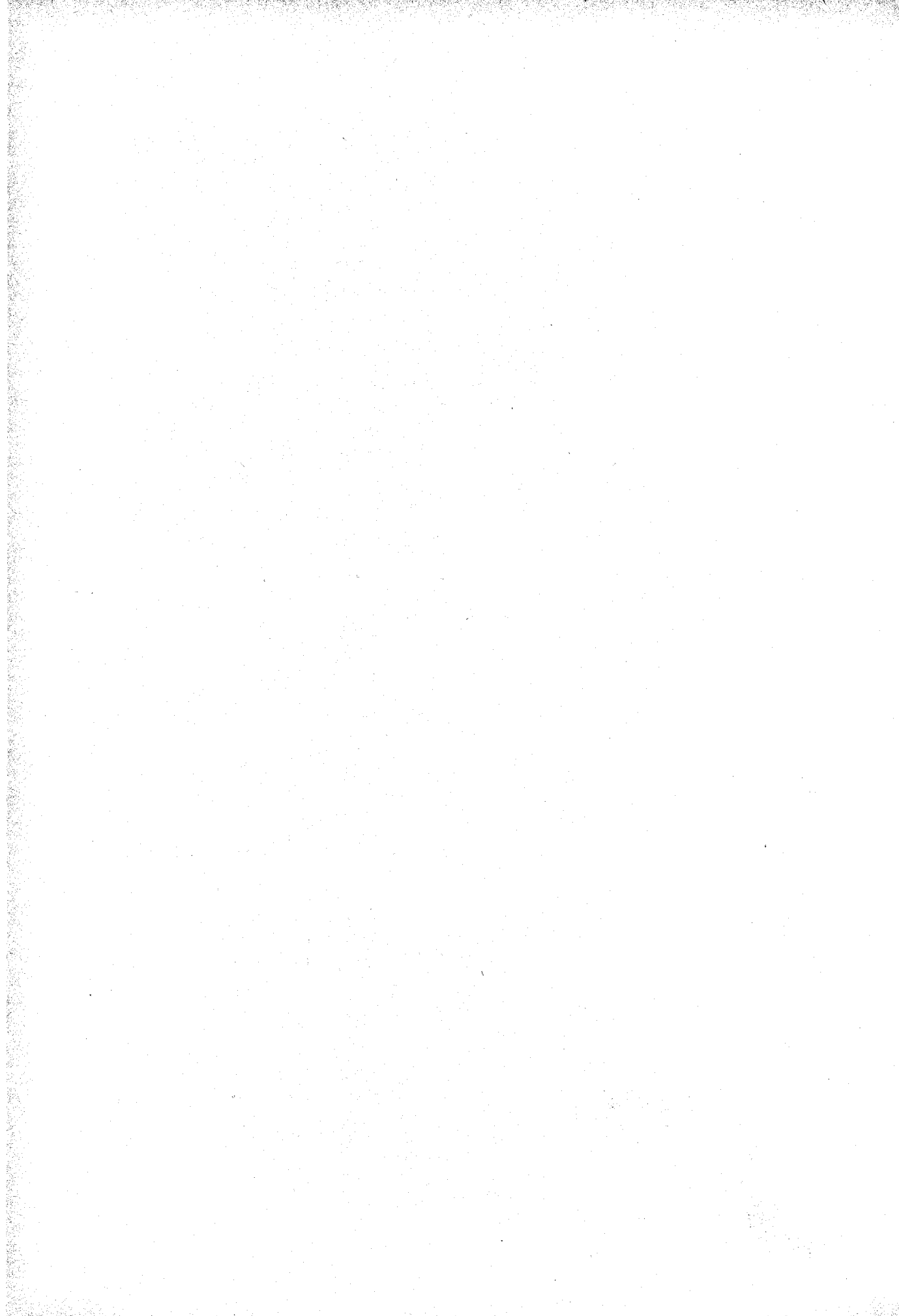
5



6



7



Capítulo XX

As imunoglobulinopatias monoclonais - Mieloma múltiplo Doença de Waldenström Doenças de cadeias pesadas Amiloidose

Estas entidades podem ser consideradas como condições linfoproliferativas, originárias de clones celulares iniciados por uma célula ("Founder cell") pertencente à linhagem linfocitária B. Este linfócito B neoformado pode determinar o aparecimento de afecções benignas (gamopatias monoclonais benignas) ou malignas (gamopatias monoclonais malignas). Como foi discutido no capítulo anterior, a proliferação de linfócito B não comissionados ("linfócitos virgens" ou linfócitos B_1) resulta na leucemia linfocítica crônica. Como os linfócitos neste nível de imaturidade não têm a capacidade de sintetizar imunoglobulinas, a LLC não apresenta em geral expressão hiperglobulinêmica. Já a proliferação assestada nos linfócitos em estágios mais diferenciados, também denominados imunoblastos, resulta na formação de neoplasias capazes de produzir imunoglobulinas, no que se assemelham às células das quais provieram. A primeira célula morfológicamente identificável na linhagem de maturação linfocitária é a célula linfoplasmocitóide, também denominada B_4 (Piessens). A proliferação clonal de

células deste nível seria responsável pela eclosão da doença de Waldenström e da doença de cadeias pesadas. Ambas se comportam biologicamente como linfomas de baixa malignidade, produtores de imunoglobulinas completas (IgM) ou parciais (cadeias pesadas). Já a proliferação dos imunoblastos originários dos linfócitos B em sua fase mais diferenciada, ou seja, as células plasmáticas (nível de diferenciação B_5), dá origem a um tumor capaz de secretar vários tipos de imunoglobulinas completas ou fracionárias: o mieloma múltiplo. Entre as células virgens, B_1 e as células diferenciadas, B_4 e B_5 , situam-se hipoteticamente as células B_2 e B_3 . A proliferação normal destas células determinaria imunoblastomas de caracterização ainda discutível, que podem surgir no decurso de condições com imunidade alterada, como o lupus eritematoso disseminado ou a síndrome de Sjögren, e em pacientes que receberam transplantes (Piessens). Da mesma forma, a gamopatia monoclonal benigna seria uma proliferação benigna de células linfocitárias em nível de maturação intermediário, pos-

sivelmente B₃.

No presente capítulo serão discutidas inicialmente as imunoglobulinas, tanto no que concerne à sua caracterização como à sua classificação. Numa segunda parte serão discutidas as afecções mais comuns relacionadas com as imunoglobulinas, especialmente o mieloma múltiplo e a doença de Waldenström.

Imunoglobulinas

Todos os anticorpos são imunoglobulinas. Embora fosse do conhecimento geral que os anticorpos eram constituintes solúveis do soro, somente em 1937 Tiselius e Kabat puderam demonstrar, através da eletroforese, que estas substâncias podiam ser isoladas na denominada fração γ do soro humano.

A grande dificuldade no estudo das imunoglobulinas reside no fato de existirem, num só indivíduo, moléculas com milhares de especificidades imunológicas diferentes, o que determina sua heterogeneidade, como pode ser demonstrado, por exemplo, pela eletroforese, onde estas proteínas encontram-se numa faixa larga, que vai da fração α^1 à fração γ , ao contrário, por exemplo, da albumina, que apresenta um pique eletroforético acuminado, devido à sua natureza homogênea. Entretanto, a existência de imunoglobulinas em grandes quantidades em doenças neoplásicas (as denominadas "gamopatias" monoclonais) permitiu o estudo e o conhecimento da estrutura físico-química das imunoglobulinas.

Fundamentalmente, todas imunoglobulinas consistem em duas espécies

Tabela XX-1 — Propriedades das imunoglobulinas humanas

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
- Concentração normal no soro (gm/100ml)	1.0-1.4	0.2-0.3	0.04-0.15	0.003	$1-7 \times 10^{-5}$
- Distribuição no organismo	Fluidos intravasculares e extravasculares	Secreções internas e intravascular	Principalmente intravascular	?	Pele, ap. respiratório e tubo digestivo
- Mobilidade eletroforética	γ	β lento	Entre β e γ	Entre β e γ	β lento
- Coeficiente de centrifugação (Svedberg)	7 S	7 S 11.5 para a IgA secretória	19 S	7 S	8 S
- Peso molecular	160.000	170.000 (para IgA secretória: 400.000)	900.000	185.000	200.000
- Peso molecular da cadeia pesada (H)	55.000	62.000	65.000	70.000	75.000
- Nomenclatura das cadeias pesadas (H)	γ	α	μ	δ	ϵ
- Fórmula molecular	$\gamma_2 K_2 \gamma_2 \lambda_2$	$\alpha_2 K_2 \alpha_2 \lambda_2$	$\mu_{10} K_{10} / \mu_{10} \lambda_{10}$	$\delta_2 K_2 \delta_2 \lambda_2$	$\epsilon_2 K_2 \epsilon_2 \lambda_2$
- Subclasse	IgG1/IgG2/IgG3/IgG4	IgA1/IgA2	IgM1/IgM2		
- Vida média em dias	23	6	5	3	3
- Tendência a polimerizar	+	—	+	—	—
- Ligação a complemento	+	—	+	—	—
- Passagem através da placenta	+	—	—	—	—

de cadeias: a cadeia pesada (H = "Heavy") cujo peso molecular oscila entre 55.000 a 75.000 Daltons, e as cadeias leves "L", de peso molecular de 23.000 Daltons. No homem existem cinco classes principais de imunoglobulinas. Cada uma destas classes tem um tipo diferente de cadeia pesada, mas todas as cinco diferentes classes somente possuem um dos dois tipos de cadeia leve existentes, denominadas respectivamente κ e λ . As imunoglobulinas são constituídas por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves, ligadas entre si por uma ou mais pontes di-sulfídicas. A especificidade anticorpo da imunoglobulina é situada em seu *amino-terminal* (ver figura 20.1), e nesta região são encontradas as maiores variações na sequência de aminoácidos, diferindo de uma imunoglobulina para outra. Já a sequência de aminoácidos do outro terminal das imunoglobulinas, o *carboxi-terminal*, possui uma composição de aminoácidos muito mais constante.

Tanto as cadeias leves como as pesadas têm a tendência a formar dímeros. Quando separadas artificialmente, estas cadeias têm sempre a tendência de recombinarem-se com as cadeias originais e simétricas, com muito pouca ou nenhuma tendência a formarem híbridos. Por exemplo, se uma imunoglobulina apresenta cadeias leves do tipo κ , quando fragmentada e colocada em presença de cadeias κ e λ , tenderá a recombinar com cadeias κ exclusivamente. Alguns pacientes portadores de mieloma múltiplo produzem grandes quantidades de cadeias leves isoladas, que se apresentam no soro como dímeros, cujo peso molecular é de aproximadamente 42.000 Daltons. Devido a este baixo peso molecular, estas proteínas são ultrafiltradas no rim e são encontradas na urina, recebendo o nome de *proteína de Bence Jones*.

Classes de imunoglobulinas — as cinco classes principais de imunoglobulinas

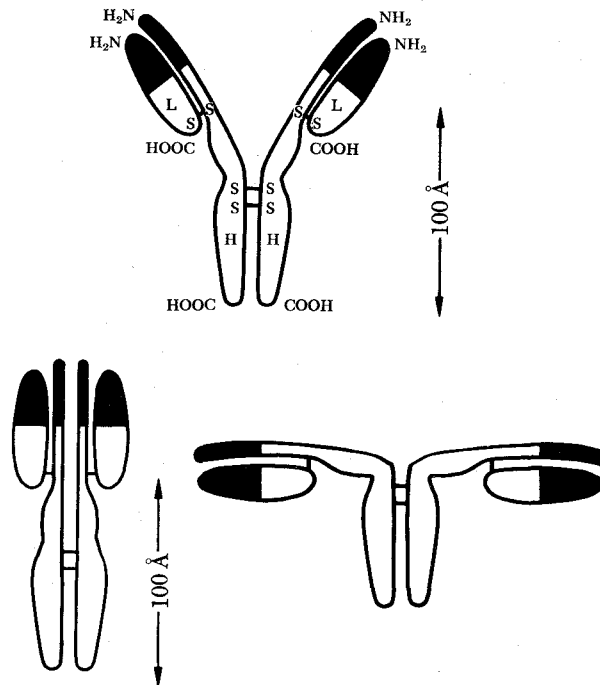


Figura 20.1 — Diagrama da molécula de IgG com suas principais pontes disulfídicas conectando as quatro cadeias e os terminais carboxi e amino. A parte representada em negro nas cadeias H e L representa a porção cuja composição de aminoácidos é variável. O diagrama inferior mostra como a molécula em repouso (à esquerda) pode-se abrir a 180°. Seg. van Oss, op. cit.

humanas são: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Destas, possivelmente a mais importante é a IgG, cujo deslocamento eletroforético encontra-se sobretudo na região γ . A IgM é uma imunoglobulina de grande peso molecular e é responsável pela resposta imune primária. A IgA é uma imunoglobulina sérica, que também encontra-se presente como dímeros nas secreções orgânicas. A IgD é uma imunoglobulina encontrada em quantidades muito pequenas, de atividade desconhecida. A IgE está presente no soro em quantidades ainda menores e participa da reatividade alérgica atópica.

As cinco imunoglobulinas diferem em suas cadeias pesadas, designadas pelas letras gregas correspondentes às letras romanas com que foram designadas as imunoglobulinas: a IgG tem cadeias pesadas tipo γ , a IgM tipo μ , a IgA tipo α , a IgD tipo δ e a IgE tipo ϵ . Como já foi dito, todas estas imunoglobulinas têm cadeias leves do tipo κ ou λ . O par de cadeias leves é sempre simétrico, isto é, κ^2 ou λ^2 . A nomenclatura e as principais características das imunoglobulinas encontram-se relacionadas na Tabela 20.1. Como se pode ver, as três principais imunoglobulinas, IgG, IgM e IgA, possuem um certo número de subgrupos.

Imunoglobulina G — a IgG existe normalmente no soro humano na concentração de 1.0 a 1.4 gm por 100 ml, representando, pois, 12 a 18% do total das proteínas séricas. A IgG também é encontrada, numa proporção estimada em 50%, nos espaços extravasculares. É sintetizada à razão de 2.3 gm por dia num indivíduo de cerca de 70 kg e tem uma vida média de 23 dias. Apresenta mobilidade eletroforética γ , e por este motivo é denominada também gama-globulina, denominação que tende a ser abandonada. (Figura 20.2) Apresenta um conteúdo de carboidratos baixo (2,5%) e um peso molecular de aproximadamente 160.000 Daltons, com um coeficiente de sedimentação Svedberg de 7S.

Como está representado na figura 20.1, a IgG tem uma estrutura simétrica: duas cadeias pesadas, com um peso molecular de 55.000 cada, ligadas entre si por duas ou mais pontes disulfídicas. Aproximadamente, na metade voltada para o terminal amino está ligada uma cadeia leve por meio de uma ponte disulfídica. As cadeias leves têm um peso molecular de 23.000 Daltons. A variabilidade físico-química e as diferentes especificidades imunológicas das imunoglobulinas devem-se à diferentes composições na sequência de aminoácidos do

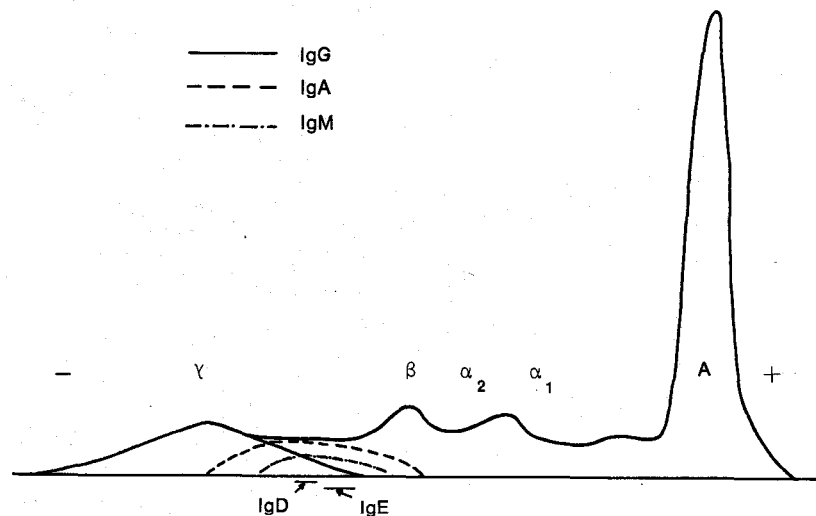


Figura 20.2 — Eletroforese do soro humano normal mostrando a localização e a quantidade normal das imunoglobulinas. Seg. van Oss, op. cit.

aminoterminal de todas suas cadeias, tanto pesadas como leves. O carboxi-terminal das imunoglobulinas apresenta uma composição química muito mais constante. Por isto, estas duas seções das cadeias da Ig são denominadas seções *variáveis* (V) e *constantes* (C). Na seção variável é situada a especificidade anticorpo. A sequência de ambas as cadeias, pesadas e leves, é absolutamente simétrica, conferindo divalência à imunoglobulina. Como já foi dito, a molécula da IgG compreende duas cadeias do tipo γ e duas cadeias do tipo κ ou λ . Portanto, as IgG humanas podem ser encontradas nas fórmulas $\gamma_2 \kappa_2$ ou $\gamma_2 \lambda_2$.

Normalmente, a IgG apresenta-se na formação "fechada", vista na parte superior da figura 20.1. Observações com ultramicroscopia revelaram que ao reagir com o antígeno esta posição é modificada, abrindo até um ângulo próximo a 180° (Figura 20.1 parte inferior). Esta mobilidade molecular tem grande importância na reatividade imunológica das imunoglobulinas.

Propriedades biológicas e imunológicas — a IgG é a única imunoglobulina que atravessa a barreira placentária. Após ter reagido com seu antígeno correspondente, é capaz de fixar complemento, atividade esta só compartilhada pela IgM. Os anticorpos IgG são os agentes mais eficientes das reações de imunoprecipitação. São, porém, menos eficientes como agentes de aglutinação, particularmente como anticorpos hemo-aglutinantes. Por isto foram denominados anticorpos "incompletos" (ver Capítulo X). Os anticorpos IgG são formados principalmente após a resposta secundária ou anamnésica ao estímulo antígeno. Devido à sua propriedade exclusiva de atravessar a barreira placentária, esta imunoglobulina confere proteção ao recém-nascido nos primeiros meses de vida. Sua atuação é muito importante em praticamente todos os mecanismos imunológicos e é crucial na defesa do organismo contra a invasão por microrganismos.

Fragments da IgG — as imunoglobulinas foram estudadas através de técnicas de digestão com fermentos proteolíticos, especialmente a papaína e a tripsina. Estes estudos forneceram resultados muito interessantes e serão rapidamente sumariados neste texto. Na parte superior da figura 20.3 pode-se observar o efeito da papaína sobre a IgG: esta enzima ataca a molécula próximo à região capaz de fletir durante a resposta imunológica (ver figura anterior). Com isto a molécula fica dividida em três frações: duas frações idênticas, com atividade de anticorpo, chamadas "*Fab*" (derivada da designação em língua inglesa: "for antigen binding"). A terceira fração, sem atividade de anticorpo, capaz de cristalizar-se, é denominada *fragmento "Fc"* e é constituída pelos dois fragmentos de cadeias pesadas de terminal carboxila, ligadas por pontes di-sulfídicas. A porção *Fab* contém a *seção variável* ("V") de ambas cadeias "*L*" e "*H*". Esses fragmentos podem reagir especificamente com o antígeno próprio, mas sendo monovalentes não determinam precipitação ou aglutinação. A porção *Fc* é desprovida de ação anticorpo, mas contém os sítios de fixação do complemento, do fator reumatóide e a fração opsonizante.

Na parte inferior da figura 20.3 é mostrada a ação da pepsina: esta ataca a imunoglobulina abaixo da segunda ponte dissulfídica de tal maneira que dá origem a uma fração simétrica constituída pelos amino-terminais denominados *F(ab)2*. Os terminais carboxila são digeridos completamente pela enzima. Estes fragmento *F(ab)2* têm capacidade de aglutinar e precipitar, mas não apresentam a capacidade de fixar complemento e ligar-se ao fator reumatóide, assim como a capacidade de opsonização.

Quimicamente, podem também ser separadas as cadeias leves das pesadas, e, por métodos físico-químicos, é possível polimerizar ou agregar parte das IgG humanas, formando complexos que podem variar em peso de 320.000 Daltons até alguns milhões de Daltons, com coeficientes de sedimentação que vão de 10 a 40S.

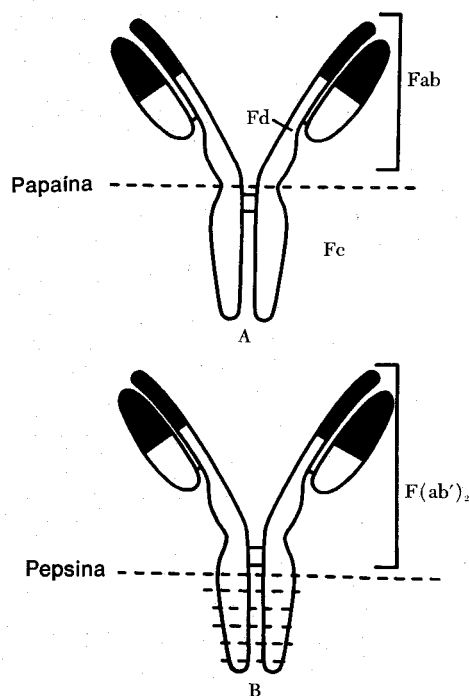


Figura 20.3 — Diagrama dos fragmentos produzidos pela digestão enzimática da IgG. O diagrama superior demonstra a ação da papaína, separando a molécula em duas peças monovalentes (Fab) que têm propriedades de anticorpo e numa peça Fc (que não tem estas propriedades). O diagrama inferior demonstra a ação da pepsina que destrói a peça FC liberando uma fração divalente F(ab')₂ com propriedades de anticorpo completa, capaz de realizar precipitações e aglutinações imunes (ver texto). Seg. van Oss, op. cit.

Existem quatro *subgrupos de IgG*: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Constituem aproximadamente 75, 15, 7 e 3% das IgG normais. A proporção da IgG4 é muito variável de uma pessoa para outra. As diferenças entre as várias IgG são situadas nas cadeias γ e no número e na localização das pontes di-sulfídicas. Do ponto de vista hematológico é importante salientar que concentrações anormais de IgG3 determinam síndrome de hiperviscosidade.

As imunoglobulinas IgG também são classificadas em dois grupos de alótipos, geneticamente determinadas, os alótipos da cadeia-L e dos grupos Gm.

Imunoglobulinas A — a IgA existe normalmente no soro humano dos indivíduos adultos na concentração de 0.2 a 0.3 gm por 100 ml, representando cerca de 2,4 a 3,9% do total de proteínas séricas. Apresenta uma síntese de 2,7 gm por dia e tem uma vida média de seis

dias. Cinquenta por cento do conteúdo orgânico de IgA encontra-se fora dos vasos. Do ponto de vista eletroforético comporta-se como uma proteína β lenta. A maior parte da IgA circula como monômeros, mas também é encontrada uma pequena fração como dímeros, trímeros e tetrâmeros. O peso molecular da IgA é de 170.000 Daltons e seu coeficiente de sedimentação 7 S. O peso molecular de sua cadeia pesada (α) é de cerca de 62.000 Daltons. A estrutura do IgA monomérico é semelhante à do IgG e pode ocorrer tanto na forma $\alpha_2 \kappa_2$ como na $\alpha_2 \lambda_2$. A digestão pela papaína também dá origem a fragmentos "Fab". Igualmente no caso da IgG existem subtipos e alótipos de IgA.

A IgA não atravessa a barreira placentária e não fixa complemento ou fator reumatóide. Parece não ter qualquer correlação com a opsonização, mas participa na imuno-precipitação e na imuno-aglutinação.

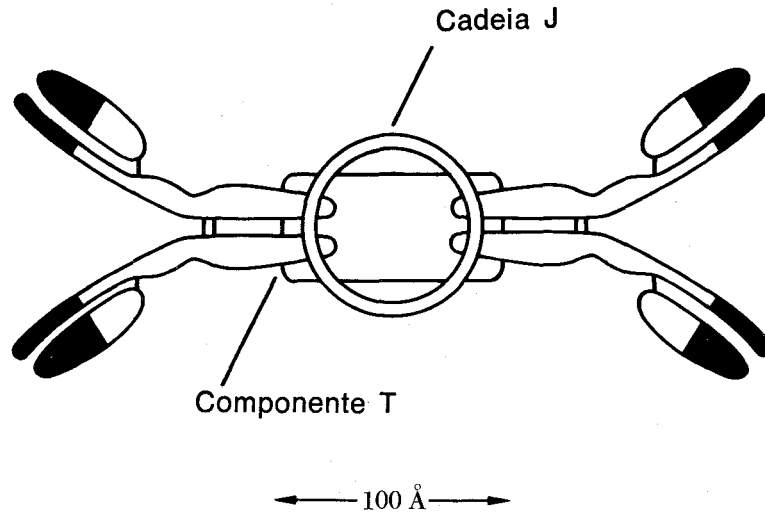


Figura 20.4 — Diagrama da IgA secretada. As duas partes da molécula dimérica são mantidas unidas pela cadeia J, representada esquematicamente por um círculo. A peça secretória T (ou peça de transporte) também é representada esquematicamente. Seg. van Oss, op. cit.

A IgA é especialmente importante na defesa do organismo contra infecções virais. Seu mecanismo de ação baseia-se provavelmente na capacidade que apresentam os anticorpos específicos de revestir os vírus e impedi-los de penetrar na célula alvo.

A *IgA exócrina ou secretória (S-IgA)* é a principal imunoglobulina encontrada no colostro, saliva, lágrimas, e nas secreções brônquicas, gastrointestinais e nasais. Nestas condições, a IgA sempre apresenta-se como um dímero, ligado por uma cadeia especial denominada "J" e por uma peça secretória denominada componente "T", cujo peso molecular é de 50.000 a 60.000 Daltons. A cadeia "J" tem um peso de 23.000 Daltons. O peso total da S-IgA é portanto em torno de 400.000 Daltons, com um coeficiente de sedimentação de 11.5 S (figura 20.4). Ao que tudo indica, o componente T facilita o transporte da IgA e impede a sua digestão pelos sucos na qual é encontrada. A S-IgA é sintetizada localmente pelos tecidos oral, nasal, brônquico e gastrointestinal, em resposta a antígenos locais. Tem uma função especialmente importante na defesa do organismo contra infecções virais, tais como a influenza, pólio, adenovírus e rinovírus.

Imunoglobulina M — a concentração de IgM no soro humano adulto é de 0.04 a 0.15 gm por 100 ml, o que representa 0.5 a 1.9% da cifra total de proteínas séricas. A IgM não é encontrada nos espaços extravasculares. Num indivíduo de 70 kg, sua síntese processa-se à razão de 0.4 mg por dia e tem uma vida média de cerca de 5 dias. O peso molecular é de 900.000 Daltons, e o coeficiente de sedimentação de 19 S. Uma pequena fração é encontrada como dímeros e trímeros, com coeficientes de sedimentação de 29 a 38 S. Uma importante fração das IgM humanas encontram-se nas condições de *euglobulinas*, que são definidas como globulinas insolúveis em concentrações salinas baixas, em pH próximo de seu ponto isoelétrico.

Como se pode ver na figura 20.5, a configuração da IgM é de uma estrela com cinco ramos idênticos e cada um destes assemelha-se a uma molécula de IgG. A relação entre as formas com cadeias κ e λ na IgM humana é de 3/1. A molécula da IgM é composta de 10 cadeias da variedade μ . É encontrada, pois, nas formas $\mu 10 \kappa 10$ ou $\mu 10 \lambda 10$. A IgM pode reagir com antígenos de baixo peso molecular tendo uma valência 10. Entretanto, ao reagir com antígenos de

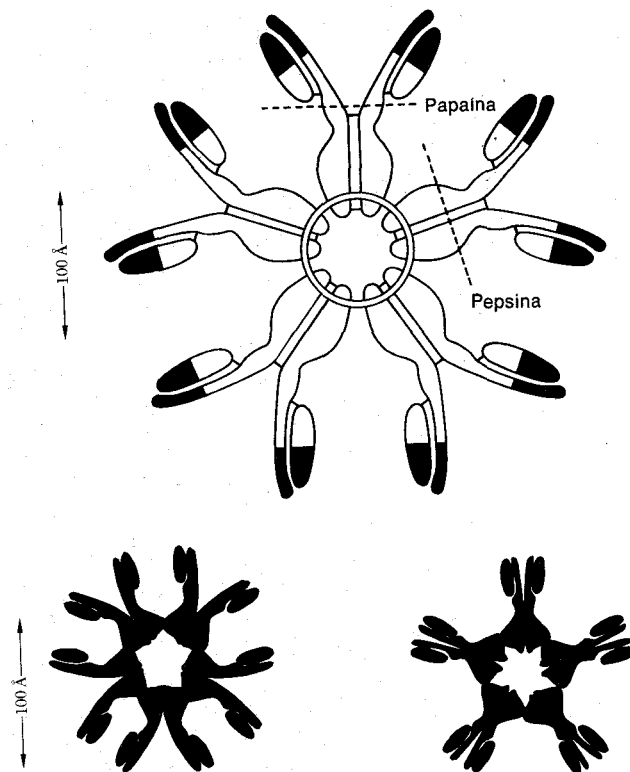


Figura 20.5 — Diagrama da molécula IgM, com indicação do local do ataque pela papaina e pela pepsina. No diagrama inferior a molécula é mostrada na posição fechada (à esquerda) e na posição de máxima abertura (à direita). É claro que se a molécula tem uma configuração plana seus ramos não podem abrir tanto como os da molécula de IgG (ver figura anterior). A cadeia J que conecta as cinco subunidades é representada esquematicamente como um anel.

grande peso molecular, sua valência imunológica é inferior a 10. Isto se deve provavelmente à impossibilidade de seus ramos abrirem-se a 180° (como no caso das IgG) como está representado na parte inferior da figura 20.5, tomada do artigo de Van Oss. Cada cadeia isolada da IgM tem um peso molecular de cerca de 65.000 Daltons. A cadeia "J" também é encontrada nas IgM e certamente é responsável pela consolidação dos terminais C das 10 cadeias μ em sua conformação pentagonal.

As IgM apresentam as seguintes propriedades biológicas e imunológicas: 1) são incapazes de atravessar a barreira placentária; 2) são capazes de fixar complemento; 3) não fixam o fator reumatóide; 4) são globulinas opsonizantes; 5) são anticorpos aglutinadores muito efi-

cientes; porém são menos eficientes quando participam de reações de precipitação; 6) os anticorpos IgM são formados na resposta imune primária; 7) filogeneticamente, são os anticorpos encontrados nos vertebrados mais primitivos.

Os anticorpos contra os polissacarídeos são principalmente do tipo IgM, como por exemplo os anticorpos naturais aos antígenos dos grupos sanguíneos. Os anticorpos IgM têm um papel muito importante na defesa do organismo contra infecções bacterianas. As denominadas aglutininas de frio são do tipo IgM, especialmente da variedade tipo κ .

As crianças recém-nascidas possuem unicamente IgG de origem materna, recebida por via transplacentária. Lentamente, começam a produzir sua própria

IgM. Entretanto, se níveis elevados desta imunoglobulina são encontrados no recém-nato, isto constitui-se em uma pista muito sugestiva de que haja ocorrido infecções durante o período fetal ou perinatal.

O denominado *fator reumatóide* é uma imunoglobulina constituída principalmente, embora não exclusivamente, por IgM. É encontrada sobretudo em indivíduos com artrite reumatóide e em algumas outras condições. Este fator tende a formar complexos com coeficiente de sedimentação de 22 S, que reage com a IgG (Wegelin e cols.).

Da mesma forma que a IgG, a IgM pode ser digerida pela papaína e pela tripsina, formando fragmentos Fab μ e Fc μ .

Imunoglobulina D — a IgD foi demonstrada pela primeira vez num caso de mieloma. Com métodos imunológicos preparados a partir deste caso pioneiro, foi possível demonstrar a presença desta proteína no soro de indivíduos normais na concentração de 3 mg por 100 ml. É sintetizada à razão de 30 mg por dia em indivíduos de 70 kg. Cerca de 75% da IgD encontra-se em circulação. Eletroforeticamente, migra entre as globulinas β e γ . O seu peso molecular é de 185.000 Daltons, com um coeficiente de sedimentação de 7 S.

A estrutura da IgD é semelhante à da IgG, excetuando-se o fato de que as cadeias δ têm um peso molecular mais alto, em torno de 70.000 Daltons. As duas cadeias são ligadas entre si por uma única ponte di-sulfídica. Nenhuma atividade de tipo anticorpo foi descrita para a IgD.

Imunoglobulina E — a IgE é encontrada no soro humano dos adultos na concentração de 10 a 70 μ g por 100 ml, representando 0,001% das proteínas totais existentes no soro. Eletroforeticamente, a IgE migra como uma globulina β lenta. Tem uma vida média de 3 dias, com um peso molecular de cerca de 200.000

Daltons, tendo sua cadeia pesada (ϵ) aproximadamente 75.000 Daltons. A IgE foi descoberta por Ishizaka e cols. em soros de pacientes com alergias atópicas.

As imunoglobulinas do tipo IgE compreendem os anticorpos reagínicos. A IgE não passa a barreira placentária nem fixa complemento ou fator reumatóide. Tem capacidade de sensibilizar os mastócitos e os basófilos, fazendo-os liberar histamina. Alguns dos anticorpos IgE são, com toda probabilidade, formados localmente nos aparelhos respiratório e gastrointestinal. Possivelmente têm uma grande importância nas reações alérgicas destes órgãos. No soro dos indivíduos alérgicos a IgE pode ser encontrada em concentrações de 10 vezes acima do normal, ou mesmo mais. É possível que desempenhe um papel na defesa contra infecções parasitárias.

Correlação entre a imunoglobulinas normais e as imunoglobulinopatias monoclonais

Durante muitos anos, as proteínas observadas no mieloma e em outras condições com alterações protéicas, então denominadas disproteinemias ou paraproteinemias, foram consideradas como essencialmente anormais. Esta suposição se baseava sobretudo na diferença do perfil eletroforético entre as proteínas normais, do tipo γ , e aquelas encontradas no mieloma múltiplo. As primeiras apresentavam uma curva arredondada, de base larga. As do mieloma tinham uma base estreita e um perfil acuminado (Plancha XX-A 3).

Uma série de observações, entretanto, veio demonstrar que as proteínas encontradas nestas condições são essencialmente normais (Ossermann) e representam basicamente a proteína sintetizada por uma só célula. A multiplicidade de células existentes em condições normais seria a responsável pela síntese de numerosas proteínas, cada uma por si monoclonal. A síntese simultânea por todas estas células seria a responsável pelo as-

pecto "policlonal" característico do perfil eletroforético das imunoglobulinas normais (Figura 20.6). O estudo da composição das cadeias leves, a capacidade de comportar-se como anticorpos individuais específicos, e toda uma série de investigações, tende a confirmar esta suposição e comprovar que as proteínas elaboradas pelas condições denominadas genericamente como "gamopatias monoclonais" diferem das proteínas normais mais em seu aspecto quantitativo e no monomorfismo de sua apresentação, do que mesmo em sua composição (Figura 20.6). São, ao que tudo indica, proteínas produzidas por um único "clon" celular e, por isto mesmo, homogêneas. Como as células plasmáticas produzem

no interior de uma só célula cadeias pesadas e leves, o mesmo sucede em geral no mieloma. Em condições normais há uma pequena superprodução de cadeias leves, que normalmente é excretada na urina (Kyle e Bayrd). No caso do mieloma há uma superprodução de imunoglobulinas completas, com seus pares de cadeias pesadas e leves. O ligeiro excesso normal de formação de cadeias leves entretanto torna-se muito nítido, e quase sempre há presença de eliminação maciça desta proteína pela urina. Em alguns casos a perturbação celular pode ser mais profunda, e a célula é somente capaz de sintetizar cadeias leves: são os casos dos *mielomas "excretadores"*, caracterizados apenas pela presença na urina

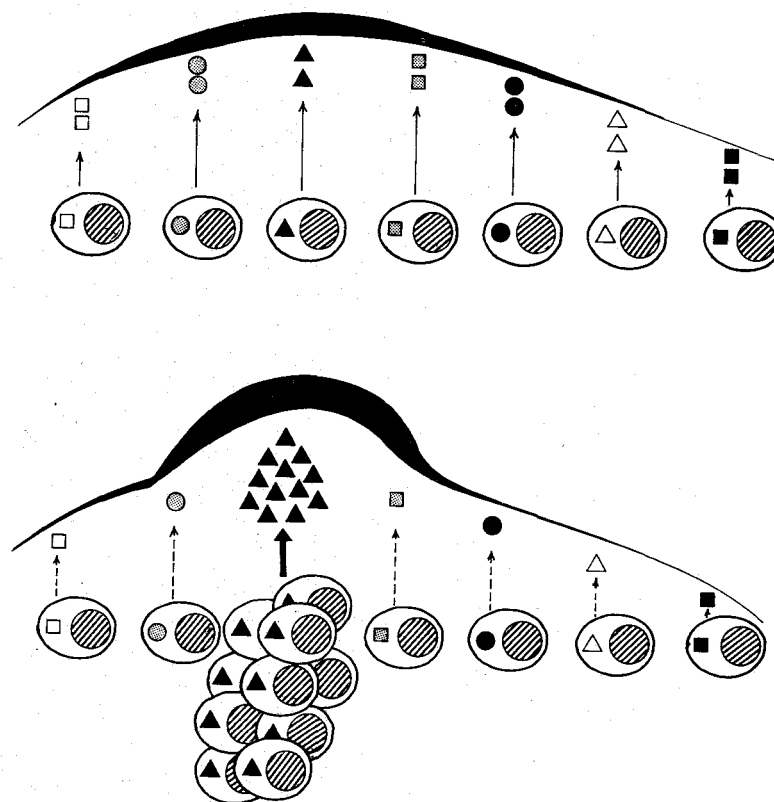


Figura 20.6 — Representação diagramática do conceito de gamopatia monoclonal. As pessoas normais têm muitas populações ou clones de células plasmáticas, cada uma produzindo imunoglobulinas de diferentes mobilidades eletroforéticas indicadas no gráfico como círculos, triângulos e quadrados. A produção simultânea destas várias proteínas é expressada na eletroforese por uma curva larga. Em contraste, se um clon ou população proliferar de modo dominante a imunoglobulina por ela produzida vai predominar, ao mesmo tempo que os outros clones diminuem. Com isto prevalece na eletroforese um pique monoclonal, que reflete as imunoglobulinas produzidas por estes clones predominantes. Este tipo de proliferação é representado na figura inferior. Seg. J. A. Bellanti, Immunology, Saunders Co., Philadelphia, 1971).

Tabela XX-2

Classificação das imunoglobulinopatias monoclonais

— Com síntese de imunoglobulinas completas:
1) Gamopatias monoclonais benignas 2) Mielomas IgG - IgA - IgD - IgE - IgM 3) Doença de Waldenström
— Com síntese de cadeias ou frações de cadeias de imunoglobulinas:
1) Mieloma de cadeias leves (Bence-Jones) 2) Linfomas de cadeias pesadas: — α — doença de Seligmam — γ — doença de Franklin — μ — — —
— Com deposição tecidual de imunoglobulinas ou frações:
1) Doença amilóide primária 2) Amiloidose no decurso de mielomatose

de proteínas de Bence Jones. Existem alguns casos, mesmo, em que a célula perde totalmente a capacidade de produzir imunoglobulinas: são mielomas sem disproteinemias.

Entretanto, em alguns casos de gamopatias as proteínas neoformadas não são normais. Esta situação é vista sobretudo nas denominadas doenças de cadeias pesadas, que são linfomas que produzem exclusivamente os fragmentos H das imunoglobulinas. Estes fragmentos podem ser do tipo γ , α ou μ . Nestes casos, foram encontradas alterações estruturais importantes nas seqüências de aminoácidos, como deleções por exemplo (Seligman). Isto prova que também existem casos de produção de imunoglobulinas realmente anormais. Na Tabela 20.2 estão classificados os diferentes tipos de gamopatias encontrados em patologia humana.

Métodos laboratoriais para o estudo das imunoglobulinas monoclonais

O estudo clínico destas condições exige a realização de métodos precisos

e de fácil execução para caracterizar os diferentes tipos de cadeias pesadas e leves presentes. Esta diferenciação pode ser efetuada com o auxílio da eletroforese em acetato de celulose e com a imunoeletroforese, com a utilização de anti-soros específicos (Pereira e cols.).

A eletroforese demonstra em geral um pique monoclonal localizado entre as regiões alfa2 e gama (Plancha XX-A 3). A presença deste pique monoclonal é sugestiva de mieloma múltiplo, doença de Waldenström ou gamopatia monoclonal benigna. Somente numa condição reativa, o calazar, um aspecto semelhante pode ser encontrado (Rodrigues da Silva). Por isto, é extremamente importante que o clínico tenha acesso à curva da eletroforese e não somente aos dados ponderais, ou pior ainda, porcentuais. As cifras de gamopatias policlonais em certas condições, como por exemplo nas collagenoses, podem ser tão elevadas quanto no mieloma. Sua disposição policlonal permite, entretanto, a distinção imediata entre as duas condições.

Verificada a presença de uma gamopatia de tipo monoclonal é imprescindível proceder à caracterização do tipo de

imunoglobulina presente. Isto é efetuado com o auxílio da imunoeletroforese (Grabar e Williams). Neste método procede-se à eletroforese convencional num meio de agar, e após a separação as frações são submetidas à ação de um anti-soro por método de imunodifusão. Formam-se assim arcos de precipitação nos pontos de contato do anti-soro com as diferentes proteínas. Utilizando um anti-soro humano global são observadas mais de 20 linhas de precipitação. Nos casos de gamopatias monoclonais é essencial utilizar-se anti-soros específicos contra as diferentes cadeias pesadas e contra as cadeias leves κ e λ . Com esta técnica pode-se classificar de modo correto o tipo de imunoglobulina envolvido no processo monoclonal.

As imunoglobulinas presentes também podem ser quantificadas pelo método de imunodifusão radial (Fahey e McKelvey). (Plancha XX-C 1)

Nos casos de presença de IgM é necessário proceder à *viscosimetria* do soro. Isto pode ser efetuado com o viscosímetro de Oswald ou de Wells-Brookfield. (Figura 20.7) Também pode ser efetuado muito simplesmente com a calibração de uma pipeta fina, medindo o tempo necessário para fluir uma quantidade predeterminada de água e de soro normal e patológico. A relação entre a água e o soro normal é de 1,6. Cifras acima de 4 são encontradas em pacientes com hiperviscosidade, embora ocasionalmente possam ser vistas cifras muito mais elevadas em pacientes sem qualquer sinal clínico da síndrome (Kyle e Baird).

O teste de *Sia*, relacionado com as euglobulinas, é outro teste de realização facilíma: basta gotejar o soro numa proveta com água e forma-se uma nuvem

branca de proteínas precipitadas (Plancha XX-C, fig. 2). O teste é positivo principalmente quando há grande concentração de IgM, como na doença de Waldenström. Mas pode dar reações positivas na presença de agregados de IgG (Ritzmann e cols.).

A presença de *crioglobulinas* pode ser facilmente avaliada pela exposição de um hematócrito de Wintrobe à temperatura de 0°C durante uma noite, tendo o cuidado de centrifugá-lo previamente à temperatura ambiente. Forma-se então um precipitado de proteínas que pode ser facilmente mensurado pela recentrifugação do hematócrito ("criócrito", Wintrobe). Estas proteínas se redissolvem facilmente quando aquecidas a 37°C.

As proteínas monoclonais que se precipitam pelo calor são denominadas "*piroglobulinas*" (Patterson e cols.). Estas proteínas são em geral descobertas ao realizar inativação do soro, aquecendo a 56° durante a feitura de testes para o sorodiagnóstico da lues. Ao contrário das crioglobulinas, estas não se redissolvem ao serem esfriadas. A presença de piroglobulinas reflete apenas uma propriedade particular de uma gamopatia monoclonal e não se traduz por sinais clínicos específicos. Não se deve confundir as piroglobulinas com as propriedades térmicas da proteína de Bence Jones.

A *análise da urina* é essencial na investigação de um paciente com uma gamopatia monoclonal. O achado de uma proteína que se precipita pelo calor na faixa de 40 a 60° e se redissolve a 100° é característico da presença de cadeias leves na urina. (Figura 20.8) Esta proteína foi descrita por Bence Jones em 1847. Ocasionalmente pode ser encontrada uma proteína com estas características em casos de colagenoses, doen-

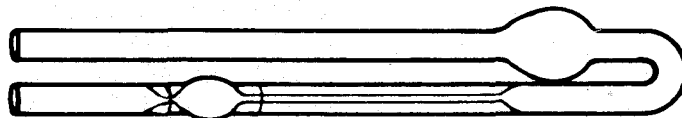


Figura 20.7 — Viscosímetro de Oswald

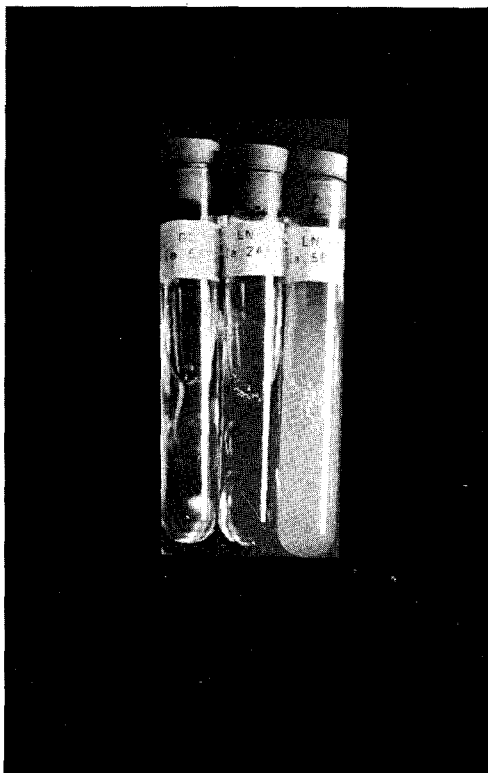


Figura 20.8 — Urinas de pacientes com doença de Waldenström: 1º tubo à esquerda: paciente GCA — aquecida a 56°, não houve turvação; 2º tubo (central): paciente LN: urina clara, não aquecida; 3º tubo à direita: paciente LN, urina aquecida a 56°: intensa turvação. A imunoeletroforese se tratar de uma forma de Waldenström excretora de cadeias leves (Bence-Jones positiva).

ças renais ou condições malignas, nas quais não há evidência sérica ou urinária de existência de proteínas monoclonais (Kiley). Por isto, é essencial confirmar o achado da proteína anormal com a feitura de imunoeletroforese na urina concentrada por ultrafiltração de 50 a 100 vezes. A utilização de antisoro κ e λ permitirá a caracterização da cadeia leve eliminada. Se, entretanto, a eletroforese demonstra a existência de uma proteína monoclonal na urina e a reação com os anti-soros citados é negativa, deve-se suspeitar que a proteína presente na urina seja do tipo cadeia pesada, como pode ser observada na doença de Franklin.

Mieloma múltiplo

O mieloma múltiplo, também designado mieloma plasmocítico, plasmocitoma múltiplo, mielomatose ou doença de Kahler, é uma doença maligna das cé-

431 (XX) As imunoglobulinopatias monoclonais
Mieloma múltiplo - Doença de
Waldenström - Doenças de cadeias
pesadas - Amiloidose

lulas plasmáticas. Na maioria dos casos é uma afecção da medula óssea, mas pode localizar-se e mesmo iniciar-se em outros tecidos. A denominada "célula do mieloma" é uma célula plasmática dismórfica proveniente de uma célula plasmática que se tornou maligna (Hobbs, 1974), originando um clon celular neoplásico, que quase sempre mantém a característica original da célula mater, ou seja, a capacidade de produzir imunoglobulina. Esta proteína, sintetizada pelas células mielomatosas, é frequentemente denominada "proteína M". Esta designação, que se refere a mieloma ("M"), não deve ser confundida com as imunoglobulinas M, atualmente denominadas IgM.

A entidade foi reconhecida por Watson e MacIntyre, em 1845, estudando um paciente que sofria dores ósseas, e cuja urina apresentava uma "matéria animal" incomum, estudada por um médico e químico, Henry Bence Jones, que descreveu a proteína com detalhes em 1847. A expressão "mieloma múltiplo" foi introduzida por Rustizky em 1873, e Kahler descreveu minuciosamente um caso em 1889. Em 1890, Cajal descreveu o plasmócito e, em 1900, Wright demonstrou que as células do mieloma eram de origem plasmocelular. A técnica da eletroforese foi aplicada ao estudo do mieloma em 1939 por Longsworth e cols., e 14 anos mais tarde Grabar e Williams introduziram o método da imunoeletroforese (1953).

A etiologia do mieloma múltiplo é absolutamente desconhecida. Como em toda doença neoplásica, foram descritas partículas virais, especialmente as conhecidas como do tipo "C" (Dmochowski). A descoberta de um modelo experimental (Porter e cols., 1965) seria possivelmente representado pela doença da marta aleutiana, caracterizada pela proliferação de células plasmáticas, hiperglobulinemia difusa (em alguns animais de natureza monoclonal), com emissão de proteína com as características de Bence Jones na urina. Esta condição é facilmente transmissível por ex-

tratos acelulares, e tudo indica que se trate de um processo induzido por vírus assestado no sistema plasmocelular. Entretanto, as provas de que esta condição corresponda ao mieloma encontrado em patologia humana são apenas circunstanciais.

Não há qualquer evidência da indução de mieloma em pacientes submetidos a tóxicos, industriais ou medicamentosos, ou após radiação. Igualmente, a existência de um fator genético apóia-se sobre dados bioestatísticos muito precários. Já a presença de anormalidades cromossômicas é vista pelo menos em 50% dos casos de mielomas. A anormalidade mais comum é o achado de marcadores cromossômicos que são, em geral, cromossomas submedianos grandes, semelhantes aos do grupo A ou B. Alterações numéricas (hipodiploidia e hiperdiploidia) também foram descritas em alguns casos. Estas modificações foram encontradas tanto no mieloma múltiplo como na gamopatia monoclonal benigna (Dartnall e cols.).

Incidência — nas estatísticas norte-americanas o mieloma múltiplo representa 1% de todas as neoplasias e cerca de 10% das neoplasias hematológicas. Como a leucemia linfocítica crônica, o mieloma múltiplo tem aumentado sua incidência em cifra comparável com o aumento da população geriátrica nos países desenvolvidos (Dawson e Ogston).

O mieloma é encontrado em todas as regiões do mundo, afetando todas as raças de modo mais ou menos idêntico. Atinge sobretudo o indivíduo do sexo masculino acima dos 40 anos, com uma incidência máxima após os 70 anos. É a mais freqüente das neoplasias do esqueleto nos adultos, e todo paciente com dores esqueléticas em fase geriátrica deve ser considerado como potencial portador da condição e investigado neste sentido.

Patogênese — os conhecimentos atuais da patogênese do mieloma foram baseados sobretudo nos novos conhecimen-

tos relativos às imunoglobulinas, relatados no início deste capítulo. Na mielomatose a gamopatia serve como um "marcador celular", que demonstra a origem clonal celular e se presta admiravelmente para avaliar sua expansão ou regressão no organismo. A presença de uma proteína homogênea dificilmente pode ser explicada, a não ser pelo aparecimento de uma linhagem única celular, que se iniciou a partir de uma célula que se tornou maligna ("founder cell"). Seria extremamente improvável que o tumor tivesse uma origem em vários tipos de células e estas produzissem uma única espécie de imunoglobulina (Galton).

O desenvolvimento natural da mielomatose foi observado em alguns pacientes não tratados, nos quais o diagnóstico foi efetuado casualmente. Nestes casos, foi possível observar que a gamopatia apresentou um aumento exponencial e que foram necessários até 8 anos para o paciente tornar-se sintomático. No caso do mieloma IgG, foi possível demonstrar que a concentração da proteína dobrava cada 10,1 meses e no IgA cada 6,3 meses (Hobbs). Nos pacientes excretadores de proteína de Bence Jones a proteinúria eliminada dobrava no período de 3 a 4 meses. Foi possível calcular a produção diária de IgG em 13 g e de IgA em 15 g. Também foi possível avaliar que cada grama de células plasmáticas produz 14 mg de imunoglobulinas. Com isto é possível asseverar que a massa tumoral, no momento em que surgem as manifestações clínicas, é de $4,6 \times 10^{11}$ células, o que corresponde a 1 kg de tecido tumoral. Nos estudos de Salmon, in vivo, com radioimunoensaio, esta cifra foi estimada em níveis mais elevados, em torno de 3 kg, o que equivaleria a 3×10^{12} células. Estas cifras são extraordinariamente semelhantes às encontradas na leucemia linfoblástica no estágio pré-terminal. Aliás, a sobrevida do mieloma não tratado nesta fase é semelhante à da leucose: 1 ano ou menos. Na base da produção de imunoglobulinas por célula plasmática, tempo de sobre-

vida da proteína, tempo necessário para a sua duplicação e outros parâmetros, Hobbs pôde fazer a estimativa que a primeira célula maligna nos casos de mielomatose IgG deveria ter surgido 33 anos antes do aparecimento dos sintomas clínicos. No caso do mieloma IgA esta cifra é de 21 anos, e no excretor de proteína de Bence Jones é de 11 anos. Estes dados são consistentes com os períodos etários de apresentação clínica destas entidades. Alguns dados mais recentes, entretanto, fazem crer (Salmon) que estas estimativas de Hobbs são um pouco longas, mas assim mesmo muito próximas da verdade. A mais importante conclusão clínica a ser tirada destes fatos é que o mieloma, quando se apresenta clinicamente, é uma doença em fase pré-terminal.

O crescimento do tumor apresenta uma distribuição polifocal e, menos frequentemente, difusa. Sob este aspecto, o mieloma tem um comportamento biológico que fica equidistante dos tumores sólidos, como os linfomas, e dos tumores difusos, como as leucemias. Como a localização é prevalentemente intramedular, os focos mielomatosos, invadindo a medula, vão determinar tanto a insuficiência medular quanto a destruição do osso. O motivo porque a lesão mielomatosa descalcifica o esqueleto é desconhecido, mas a presença destas lesões determina o colapso ósseo quando se assestam em locais de carga, como o esqueleto axial ou os membros, por exemplo. Por outro lado, a produção de imunoglobulinas anormais pelo tumor acumula-se no plasma e pode, acima de determinados níveis, provocar aumento da viscosidade plasmática com o aparecimento da síndrome característica. A produção de cadeias leves tem duas consequências principais. A primeira é a lesão renal conseqüente à sua deposição tubular. A excreção diária pode atingir cifras enormes, como 50 gr, mas usualmente é de 15 gr nas 24 horas. A proteína é eliminada como um monômero de peso molecular de 22.000 ou um dímero com peso molecular em torno de 44.000. O

mecanismo pelo qual a proteína de Bence Jones determina lesões no túbulo renal é desconhecido, mas acredita-se que tenha uma ação tóxica direta sobre o epitélio tubular. Esta ação é semelhante tanto com a eliminação de cadeias κ como λ . Fator muito importante no desencadeamento da insuficiência renal é a presença de hipercalcemia com calciúria sobreposta à eliminação de proteína de Bence Jones. A segunda consequência importante, correlacionada com a produção de cadeias leves, é o aparecimento da amiloidose. Esta é encontrada em 10% dos pacientes falecidos de mieloma e é sempre associada com a existência prévia de uma proteinúria de Bence Jones. Sua frequência é maior nos casos de mieloma IgA, mas também pode ser encontrada nos casos IgG. A demonstração por Glenner e cols. de que as fibrilas amilóides são constituídas por porções variáveis de cadeias leves monoclonais evidenciou o elo existente entre a amiloidose e o mieloma produtor de cadeias leves. Este assunto será discutido no final deste capítulo.

Manifestações clínicas — como já foi dito, a condição é vista quase sempre depois dos 50 anos. Na série do Hospital dos Servidores do Estado foram observados apenas dois casos de pacientes com menos de 40 anos. Do ponto de vista clínico-patológico a condição é basicamente uma doença da medula óssea com osteólise secundária. A proliferação intramedular determina um grau progressivo de insuficiência medular, caracterizado principalmente por uma anemia de instalação muito lenta. Nestes indivíduos idosos, não raramente pequenos graus de anemias são muito sintomáticos, determinando dispnéia de esforço e por vezes dor anginosa, e muitos destes pacientes são enviados ao cardiologista com estas queixas. Mas a queixa mais importante e mais freqüente destes doentes refere-se à existência de dores ósseas, principalmente na região lombar, ou em toda coluna, e no tórax. A dor caracteristicamente piora com o movimento e

durante a noite melhora com o repouso, só exacerbando quando o paciente tenta mudar de posição. Este é um pequeno sinal clínico de uma certa importância, pois as dores dos carcinomas esqueléticos metastáticos têm tendência a agravarem-se durante a noite. A dor pode ser de aparecimento súbito, após algum esforço físico, sobretudo relacionado ao levantamento de algum objeto pesado, ou pode instalar-se muito lentamente, sem razão aparente. A dor lombodorsal permanente, de início súbito, quase sempre indica a existência de colapso vertebral, o que pode ocorrer após traumatismos mínimos. Caracteristicamente, o paciente perde estatura devido ao colapso e à cifose conseqüente.

Além da fadiga associada com a anemia, alguns pacientes relatam perda de peso e sudorese noturna. Mas estes sinais são muito menos freqüentes do que nos linfomas. Sobretudo a febre é de ocorrência excepcional e sempre deve orientar para complicações associadas. Manifestações purpúricas iniciais são queixas muito raras: o mais das vezes o que ocorre é apenas uma acentuação de manifestações purpúricas senis nos antebraços.

Outros pacientes procuram o médico pela primeira vez já em conseqüência de complicações comuns à doença mielomatososa. Destas, a mais freqüente é a infecção urinária ou respiratória. Outros pacientes já vêm em franca insuficiência renal e por vezes são encaminhados ao nefrologista. A presença de uma insuficiência renal como primeira manifestação clínica do mieloma não é excepcional e já foi observada duas vezes na série do Hospital dos Servidores do Estado. (Attem e cols.). Por isto, todo paciente idoso com insuficiência renal não hipertensiva deve ser investigado como possível portador de mieloma atípico. Alguns enfermos vêm queixando-se de polidipsia e poliúria, com náuseas, fadiga extrema e por vezes apatia. Estes sintomas podem ser determinados pela hipercalcemia e calciúria. Já os pacientes que desenvolvem um quadro domi-

nante de amiloidose apresentam com freqüência insuficiência cardíaca congestiva, síndrome nefrótica e síndrome do túnel carpiano, pela localização preferencial da substância amilóide nestes órgãos ou regiões. A presença de crioglobulinemia pode determinar sintomas quando da exposição ao frio. Alguns pacientes (8 na série do HSE) tiveram suas primeiras manifestações por compressão extradural da medula espinal, com paraparesia ou paraplegia (Portugal e cols., dados não publicados).

Os achados físicos habituais nos pacientes mielomatosos são a palidez e as dores ou deformidades ósseas. Estas podem ser observadas na coluna ou em qualquer outra região, como no esterno, por exemplo. Não é freqüente o achado de organomegalias palpáveis no mieloma múltiplo. Apenas o fígado é encontrado usualmente aumentado, mas de dimensões em geral modestas. A esplenomegalia é rara e só é encontrada em formas avançadas, geralmente associada à metaplasia mielóide do órgão. A presença de adenomegalias é muito rara e o seu achado deve fazer pender o diagnóstico mais para a possibilidade de linfoma com imunoglobulinopatia, do que mesmo de mieloma. Compressões neurológicas podem determinar quadros de monoplegia ou paraparesia ou paraplegia, já assinalados. A presença de formas extramedulares de plasmocitomas pode ser encontrada em quase todos os tecidos. A amiloidose secundária ao mieloma, por sua vez, pode determinar inúmeras condições patológicas, na dependência do local de sua deposição: miocárdio, articulações, túnel carpiano, macroglossia, entre outras. Estas condições serão descritas na discussão do problema da amiloidose.

Aspectos patofisiológicos especiais — a extrema peculiaridade do mieloma, derivada do fato de ser um tumor produtor de globulinas, determina uma patofisiologia própria, muito particular. Esta pode refletir-se na função renal, nas deficiências imunológicas associadas e em

manifestações neurológicas especiais, sobretudo na denominada síndrome de hiperviscosidade. Por outro lado, o mieloma como tumor pode infiltrar uma série de órgãos, determinando uma sintomatologia também muito variada. Estes diferentes aspectos serão discutidos nos parágrafos subseqüentes.

Insuficiência renal — mais de 50% dos portadores de mieloma desenvolvem insuficiência renal, que é uma causa importante no mecanismo de morte destes pacientes (Martinez-Maldonado e cols.). A incidência de insuficiência renal em pacientes portadores de mieloma é tão importante que a presença de insuficiência renal de etiologia obscura em indivíduos idosos, sobretudo na ausência de doença hipertensiva, deve levantar a suspeita de forma atípica de mieloma.

O achado mais comum no “*rim mielomatoso*” é a presença de lesões tubulares: os túbulos distais são dilatados e suas paredes estreitadas, contendo cilindros intensamente eosinofílicos ou policromáticos, na periferia dos quais podem ser encontradas numerosas células epiteliais sinciciais mutinucleadas (Zlotnick e Rosemann). Os cilindros apresentam algumas vezes estrutura lamelar e raramente são constituídos por uma substância granular ou micro-cristalina, o que pode dar uma aparência espumosa ao preparado. Estes cilindros podem conter toda a imunoglobulina ou unicamente as cadeias leves Bence Jones como foi demonstrado por Levi e cols. Estes cilindros, em geral, não apresentam as propriedades tintoriais das substâncias amilóides. (Plancha XX-A 4 e 5) Entretanto, o estudo ultraestrutural (Abrahams e cols.) demonstrou a presença de fibrilas amilóides. Estas observações são muito interessantes quando correlacionadas com as investigações de Glenner e seus cols., que demonstraram que é possível produzir substâncias amilóides in vitro pela digestão da proteína de Bence Jones por fermentos proteolíticos. É possível que este processo seja desen-

cadeado nos túbulos renais dos pacientes mielomatosos. Os glomérulos não são em geral comprometidos, exceto quando a amiloidose está presente. Alguns estudos com microscopia eletrônica relatam, entretanto, espessamento da membrana basal. Embora a amiloidose esteja presente em 5 a 10% dos pacientes com mieloma, ela é raramente responsável pela insuficiência renal, pois na maioria dos casos os glomérulos não são envolvidos em sua totalidade (Zlotnick e Rosenmann). A presença de hipercalcemia, encontrada nas diferentes séries em 20 a 60% dos pacientes com mieloma, determina deposição de cálcio nos rins e a conseqüente nefrocalcinose. O tecido intersticial do rim geralmente encontra-se infiltrado por células plasmáticas tumorais ou por células inflamatórias crônicas.

Todas as modalidades da função renal podem ser afetadas, mas a pressão arterial permanece normal, mesmo em presença de grave insuficiência renal. A proteinúria de Bence Jones é sempre presente e pode estar associada com eliminação de outras proteínas, como pode ser demonstrado eletroforeticamente. Em alguns casos o mieloma pode ser a causa da *síndrome de Fanconi adquirida* (aminoacidúria generalizada, fosfatúria e acidose tubular renal).

A hiperuricemia com *nefropatia úrica* pode ser uma das causas da insuficiência renal nos pacientes portadores de mieloma múltiplo. Sua participação, porém, nesta entidade é menos importante e freqüente do que em outras hemopatias. Já a *pielonefrite* é uma condição que se associa com freqüência na gênese da insuficiência renal dos portadores de mieloma, devido à facilidade com que estes pacientes desenvolvem infecções bacterianas. Muitas vezes estas surgem em conseqüência de nefropatias obstrutivas associadas, devido a adenomas prostáticos, freqüentes nestes pacientes idosos ou são secundárias à instalação de uma bexiga neurogênica, conseqüente à compressão espinal, determinando paraplegia com fenômenos esfinc-

terianos.

Já a *insuficiência renal aguda* pode ser desencadeada pela realização de urografia excretora (Bartels e cols.). Ao que tudo indica isto é provocado pela desidratação e hipotensão resultantes da limpeza intestinal prévia, com laxantes (Morgan e Hammack). Para Defronzo e cols., a causa mais importante do desencadeamento da insuficiência renal aguda é a hipercalemia que foi observada em 7 casos de um total de 14 pacientes mielomatosos em insuficiência renal aguda. A segunda causa mais importante foi a administração de antibióticos nefrotóxicos. Todos seus pacientes apresentavam um nível alto de proteinúria de Bence Jones Defronzo e cols. salientam a importância deste achado e a grande tendência que tem esta proteína de depositar-se na luz tubular durante as fases de redução do fluxo tubular. O prognóstico dos pacientes mielomatosos que desenvolvem insuficiência renal aguda é muito precário. Esta noção, aliada ao conhecimento da importância da hipercalemia no desencadeamento desta complicação, demonstra a importância das medidas preventivas, sobretudo relacionadas com a correção da hipercalemia e da depleção hídrica. Em alguns casos de mieloma tem sido descrita a presença de síndrome nefrótica associada à deposição de material amilóide, embora haja casos de nefroses associadas ao mieloma na ausência de complicação amilóide.

Deficiências imunológicas — A incidência de infecções é aproximadamente 15 vezes maior nos pacientes mielomatosos do que em pacientes hospitalizados por outras condições (Twomey): 80% dos pacientes internados com mieloma apresentaram problemas infecciosos, contra apenas 15% dos pacientes internados com infarto do miocárdio. Cinquenta por cento das complicações infecciosas foram pulmonares, 22% urinárias, 11% cutâneas e 10% septicêmicas. Os agentes patogênicos mais comuns foram o *Pneumococcus*, o *Staphylococcus*, a *E. Coli* e o *Pseudomonas*. O herpes so-

mente foi responsável por um caso em 50 pacientes, e a monília por nenhum. Dezenove dos pacientes faleceram em consequência do processo infeccioso. Como se vê, nesta série de Twomey a maioria das infecções foi determinada por agentes patogênicos comuns. Quadro semelhante é observado na leucemia linfocítica crônica, condição também caracterizada por proliferação de linfócitos B com deficiência de imunoglobulinas (ver Capítulo XVI). Neste aspecto, estas condições diferem dos linfomas, especialmente a doença de Hodgkin, onde são encontradas com maior frequência infecções relacionadas com deficiência de imunidade celular, T-dependente. Entretanto, tanto nos linfomas como no mieloma e na leucemia linfocítica crônica podem surgir quadros de deficiência imunológica global iatrogênica consequente à ação dos diversos agentes citostáticos. Estas situações tornam-se particularmente graves quando surgem associadas à neutropenia, resultante de depressão medular induzida pelas drogas citostáticas.

Manifestações neurológicas — o envolvimento do sistema nervoso é muito comum no mieloma (Silverstein e Doniger). As *radiculopatias* são os achados mais frequentes e quase sempre comprometem as raízes lombosacras. A radiculalgia deve-se tanto à compressão pela massa tumoral quanto ao colapso da vértebra destruída pela neoplasia. A *compressão da medula espinal* quase sempre procede de massa tumoral vertebral que invade o espaço extradural. A localização dorsal é a mais frequente, resultante em paraplegia com nível de sensibilidade em torno de T 4 e T 5 na maioria dos casos observados pelo autor. Também as neuropatias periféricas, geralmente simétricas em sua exteriorização, são achados comuns nos pacientes mielomatosos. Por vezes precede o diagnóstico, o que pode tornar estes quadros muito obscuros até que a doença básica tenha-se manifestado completamente.

A *invasão intracraniana* é em geral consequente à extensão das lesões mie-

lomatosas da calota, embora alguns casos de plasmocitoma da duramater tenham sido descritos sem lesões ósseas (Maldonado e cols.). Foram observados também infiltrações e compressões de pares craneanos. Em raros casos pode haver invasão da cavidade retro-ocular com protoptose.

Na *complicação amilóide* do mieloma podem ser encontrados depósitos no sistema nervoso autônomo, determinando hipotensão ortostática ou compressão do nervo mediano, determinando síndrome do túnel carpiano (Cohen).

Manifestações neurológicas e psíquicas podem ser conseqüentes à *síndrome de hiperviscosidade*, sobretudo nos casos de mieloma IgG do tipo IgG3 ou IgA, nos quais há tendência de formar polímeros de alto peso molecular. Esta síndrome será descrita junto com a doença de Waldenström (Kopp e cols.).

Infiltrações de diferentes órgãos — estas podem surgir como manifestações isoladas (plasmocitomas isolados) ou como uma infiltração secundária à doença generalizada. A forma localizada, adequadamente tratada, pode ou não evoluir para a doença generalizada. A localização mais freqüente do mieloma extra-ósseo é mediastinal ou pulmonar (Herskovic e cols.), mas a maioria das vezes este achado representa apenas uma localização tumoral de doença disseminada. Raramente o mieloma pode infiltrar os pulmões, compondo aspectos radiológicos indistinguíveis dos que são observados nos infiltrados infecciosos (Gabriel). Excepcionalmente podem ser encontrados derrames pleurais no mieloma múltiplo.

A infiltração gastrointestinal não é freqüente, sendo as queixas digestivas muito mais dependentes de infiltração amilóide. Outras localizações, como cutâneas, retroperitoneais, ganglionares, hepato-esplênica, são excepcionais e podem oferecer grande dificuldade no diagnóstico diferencial (Edwards e Zawadzki).

Achados radiológicos — o achado de lesões osteolíticas de caráter geóide, com

bordos bem delimitados, sem qualquer reação osteoblástica, constitui o aspecto típico encontrado com mais freqüência no mieloma múltiplo. Estas lesões podem assestar-se no crânio (Plancha XX-B, fig. 1). Quando também comprometem as mandíbulas, o achado é fortemente sugestivo de mieloma, segundo Nicola Caminha (comunicação pessoal), já que raramente são observadas metástases no crânio e na mandíbula simultaneamente. Estas lesões líticas do MM podem, no entanto, ser encontradas em qualquer parte do esqueleto, com exceção das partes distais dos membros, onde são muito raras. Caracteristicamente não apresentam qualquer reação marginal osteocondensante, embora Waldenström relate alguns casos raríssimos com lesões osteoblásticas. Quando estas lesões se assestam em locais de carga, como nos membros, logo se acompanham de fratura patológica. Por vezes as lesões podem ser tão numerosas que conferem um verdadeiro aspecto de renda ao esqueleto, como se pode ver nas figuras 2 e 3 da Plancha XX-B. Nestes casos, a invasão mielomatosa subverte completamente a estrutura trabecular do esqueleto, como pode ser visto na radiografia da peça da coluna do mesmo caso das radiografias 2 e 3. Extremamente sugestiva de mieloma é a lesão lítica que “insufla” o peri-ósteo, como pode ser visto nas figuras 3, 5 e 6 da Plancha XX-B. Embora estas imagens osteolíticas, insufladas ou não, sejam muito características da condição, as mesmas não são patognomônicas e podem ser encontradas em condições malignas de outra natureza. É extremamente importante salientar que um número apreciável de casos de mieloma não apresenta lesões osteolíticas e sim apenas uma osteoporose muito acentuada. Esta determina, ao nível da coluna, colapsos vertebrais do tipo “em cunha” ou com achatamento total da vértebra (Figura 7, Plancha XX-B). O conhecimento deste fato é da maior relevância, e todo paciente idoso portador de dor lombar com osteoporose e colapso de vértebras deve ser investigado no sen-

Tabela XX-2A
Achados radiológicos no mieloma múltiplo
Hospital dos Servidores do Estado

1. Lesões exclusivamente osteolíticas	em 17 casos (29%)
2. Exclusivamente osteoporose	em 1 caso
3. Exclusivamente fratura (patológica)	em 23 casos (40%)
4. Lesões múltiplas: osteólise e/ou osteoporose e/ou fraturas e/ou colapsos	em 1 caso
5. Osteoporose e fratura	em 1 caso
Concomitância de outras lesões:	
1. Com lesões osteoblásticas	em 2 casos
2. Com osteoesclerose	em 1 caso
3. Com envolvimento de partes moles	em 1 caso
Sem alterações radiológicas	em 6 casos (10%)

tido de mielomatose, pelo menos com uma eletroforese de proteínas. Vê-se na Tabela 20.2-A, na experiência do Hospital dos Servidores do Estado, que um número apreciável de pacientes apresentava apenas lesões radiológicas não diagnósticas.

Classificação imunoquímica dos mielomas — foi possível estabelecer um certo número de correlações entre as diferentes imunoglobulinas produzidas pelos mielomas e seu curso clínico, resposta ao tratamento e prognóstico. Hobbs, em 1969, estudando 212 pacientes, verificou a incidência da forma IgG em 53% dos casos; a IgA em 22%; a forma puramente excretora (Bence Jones) em 20%; IgD 1,5% e IgM 0,5%. Os casos com *imunoglobulina do tipo IgG* apresentaram os níveis mais reduzidos de imunoglobulinas normais, desenvolveram infecções com mais facilidade, exibindo os níveis séricos de proteínas monoclonais mais elevados e, possivelmente, um ritmo de crescimento celular mais lento que as outras formas. Esta modalidade apresenta com menos frequência amiloidose e hipercalemia que as outras formas. A síndrome de hiperviscosidade apresentou uma incidência de 4%, e a crioglobulinemia de 2% nos mielomas IgG. A *forma IgA* complica-se principalmente com hipercalemia. As infecções são um pouco menos frequentes nesta forma, que é associada com frequência com amiloidose e com proteinúria de Bence Jones

maciça. A *forma excretora*, formadora exclusiva de cadeias leves, apresenta um crescimento celular muito rápido, com lesões osteolíticas e hipercalemia mais acentuadas, envolvendo de um modo geral em prazos curtos para a amiloidose e a insuficiência renal (Stone e Freinkel). Esta forma excretora tem um prognóstico pior que os mielomas IgG e IgA, cuja proteinúria de Bence Jones situa-se em cifras abaixo de 200 mg por 100 ml. Os casos publicados de *mieloma IgD* permitem supor que esta forma associa-se frequentemente com hipercalemia e insuficiência renal. O *mieloma do tipo IgM* é muito raro e pode ser distinguido da doença de Waldenström pelo tipo celular plasmático da proliferação medular e pela presença de lesões osteolíticas. Estas condições representam 2% das causas de gamopatias monoclonais do tipo IgM (Hobbs, 1969) e parecem apresentar o curso clínico usual do mieloma múltiplo, com severa redução das imunoglobulinas normais. Na maioria dos casos descritos o nível da IgM apresentou-se baixo, em torno de 1,9 gr por 100 ml, e os pacientes evoluíram sem síndrome de hiperviscosidade. O *mieloma, IgE* é muito raro: o paciente do caso descrito por Johansson e Bennich, em 1967, faleceu em um quadro típico de mieloma múltiplo. Os *mielomas não produtores* de imunoglobulinas representaram apenas 1% na série de Hobbs. A presença de proteínas monoclonais foi pesquisada tanto no sangue como na urina concen-

trada até 300 vezes. Estes casos apresentaram uma grave redução das imunoglobulinas normais e comportaram-se como as menos diferenciadas e malignas formas de mielomatose. A presença de cadeias leves, κ ou λ , também é importante na determinação do prognóstico: após dois anos, a sobrevivência foi maior nos indivíduos cujo mieloma era produtor de cadeias κ .

Achados laboratoriais — a anemia dos pacientes portadores de mieloma é do tipo normocrômico normocítico. Na maioria dos casos um grau moderado ou médio de anemia é encontrado no primeiro exame, embora um pequeno número de pacientes procure o médico ainda em fase não anêmica. A anemia no mieloma deve-se basicamente à insuficiência medular, mas pode haver um pequeno componente de hemodiluição devido ao aumento plasmático determinado pela hiperproteinemia (Kopp). A presença de complicações hemolíticas não é comum no mieloma. O exame dos esfregaços revela sempre a presença de empilhamento das hemácias, formando extensos "rouleaux". (Plancha XX-A 1) Este achado é muito sugestivo da existência de uma gamopatia monoclonal, quando se analisa um esfregaço de um paciente anêmico, e pode ser acompanhado de um outro aspecto igualmente muito sugestivo: a presença de um fundo rosado na preparação, muitas vezes de aspecto granular, resultante da coloração do plasma hiperprotéico desnaturado. Estes achados acompanham-se de uma cifra de hemossedimentação extremamente elevada, dados estes que devem alertar para a presença da gamopatia. As cifras leucocitárias e plaquetárias não apresentam modificações significativas. No exame do esfregaço pode-se, por vezes, encontrar uma ou outra célula plasmática dismórfica, embora seja necessário um exame muito detido das preparações, pois o número de células presentes é em geral muito baixo. Em alguns casos, entretanto, pode ser observado um número elevado de células com-

pondo o quadro hematológico da leucemia plasmocítica, que representa apenas um epifenômeno de um mieloma generalizado na maioria dos casos.

O cálcio pode ser encontrado aumentado em algumas oportunidades, como já foi dito. Caracteristicamente, a fosfatase alcalina e o fósforo encontram-se em valores normais nestas condições de hipercalcemia conseqüentes a afecções malignas com osteólise (Ham). A fosfatase ácida também se encontra em cifras normais. Na maioria dos casos é possível demonstrar, mesmo com cifras normais de calcemia, a presença de um nível de calciúria aumentado, com um balanço cálcico negativo. A uréia e a creatinina encontram-se normais e elevam-se à medida que se instala a insuficiência renal. O ácido úrico em geral encontra-se moderadamente aumentado, mesmo nos pacientes sem insuficiência renal.

O estudo da coagulação destes enfermos demonstra uma série de anormalidades. Alguns pacientes podem apresentar uma certa tendência à trombose, e isto foi correlacionado com níveis elevados de Fator VIII (Weiss e Kochwa). Entretanto estes dados podem ser questionados, e o grupo etário pode por si mesmo explicar o alto índice de tromboses observadas nestes pacientes. Já a diátese hemorrágica observada, quando não se deve à trombocitopenia conseqüente à medicação ou à evolução terminal da doença, é de explicação extremamente complexa. A presença de imunoglobulinas pode determinar ações inibidoras sobre fatores da coagulação e sobre a polimerização da fibrina, e também criar uma atmosfera protéica que inibe o funcionamento normal das plaquetas. (Perkins e cols.). O estudo in vitro pode demonstrar deficiência na produção de fator plaquetário 3, redução de adesividade e falha na agregação. Não é incomum que estes achados laboratoriais apresentem pouca correspondência clínica, e pacientes com testes in vitro muito alterados apresentem apenas manifestações hemorrágicas mínimas.

Os achados referentes a imunoglobulinas já foram descritos no início deste capítulo.

A medula óssea demonstra a presença de um número elevado de células plasmáticas mais ou menos dismórficas, denominadas "*células de mieloma*" (Plancha N). As células podem variar de formas pequenas e maduras até células inteiramente anaplásicas e dismórficas (Plancha XX-A 2), exibindo núcleo volumoso, sempre excêntrico, por vezes com nucléolo debilmente basófilo. Muitas vezes estas células são multinucleadas. A porcentagem de células encontradas na medula pode variar muito de um caso para outro, e de um sítio de punção para outro num mesmo paciente. Muitas vezes o número de células encontrado é pequeno, abaixo de 10%, e estes valores confundem-se com as cifras normais. No caso das células observadas serem extremamente dismórficas, o diagnóstico pode ser estabelecido por um critério qualitativo. Contudo, se este pequeno número de células for de configuração normal, o diagnóstico simplesmente não poderá ser estabelecido pelo exame da medula óssea. Deve-se proceder a outras punções ou efetuar biópsia com agulha de Jamshidi para confirmar o diagnóstico, tendo sempre em mente que a distribuição das células mielomatosas na medula obedece a um padrão focal e não difuso, como se vê habitualmente nas leucemias. Em alguns casos podem ser observadas células em "chama", de coloração rósea: são células que contêm grandes quantidades de imunoglobulinas armazenadas (Undritz). Talvez sejam mais predominantes nas formas de mieloma IgA. Em outros casos as células podem assumir um aspecto com o citoplasma repleto de pequenas esferas, sendo então denominadas *células de Mott*.

Diagnóstico — o diagnóstico do mieloma múltiplo baseia-se na tríade: gamopatia monoclonal, presença de plasmócitos dismórficos na medula óssea e radiologia com lesões esqueléticas osteolíticas. Em uma porcentagem apreciável de casos é possível encontrar-se todos estes dados

reunidos. E outros pode estar ausente um dos componentes. Destes o que pode faltar com maior frequência é o aspecto radiológico típico, osteolítico, e limitando-se os achados apenas a osteoporose difusa e colapsos vertebrais. Também em alguns casos várias punções medulares demonstram apenas um número de células plasmáticas não diagnósticas, tanto pela porcentagem como pela ausência de distorções, que as permitam caracterizar como células malignas mielomatosas. Em outras ocasiões não é possível demonstrar gamopatia monoclonal no soro, e por vezes encontra-se mesmo hipogamaglobulinemia. Nestes casos — como de resto em todos os casos de mieloma — deve-se proceder ao estudo da urina, realizando a pesquisa térmica da proteína de Bence Jones e a eletroforese. Sendo demonstrada a existência na urina de uma faixa monoclonal, é essencial proceder-se à imuno-eletroforese com soros anti- κ e anti- λ , que demonstrarão a presença e o tipo da cadeia leve eliminada. Uma minoria de casos (2% na série de Hobbs, 1969) não apresenta qualquer tipo de imunoglobulinopatia monoclonal, tanto no soro quanto na urina. Como se depreende, o diagnóstico do mieloma só pode ser estabelecido com o achado de pelo menos dois aspectos típicos: a citomorfologia medular característica, ou a gamopatia monoclonal, ou a lesão osteolítica. Na presença de uma condição que somente satisfaça um destes aspectos, deve-se pensar em outro diagnóstico. A presença de células plasmáticas em número e morfologia expressiva na medula óssea, sem qualquer achado correlato, pode ser observada nos raros casos de plasmocitoma medular isolado. O autor já teve oportunidade de observar um destes casos, tendo sido a punção efetuada num tumor isolado no esterno, que demonstrou sua natureza plasmocítica, confirmada posteriormente por biópsia. A investigação cuidadosa do paciente não revelou qualquer outro foco da doença. A presença de lesões osteolíticas sem gamopatia ou morfologia medular característica faz pender o diag-

nóstico para lesões malignas de outra natureza. No caso do mieloma a invasão de mandíbula inferior é mais freqüente que nos carcinomas (Nicola Caminha, comunicação pessoal). Outro dado que favorece o diagnóstico de mieloma é a preservação dos pedículos e da apófise espinhosa vertebrais. O achado de associação osteoesclerótica faz pender fortemente o diagnóstico para lesões metastáticas carcinomatosas. Entretanto, têm sido assinalados alguns casos muito raros de lesões osteoescleróticas no mieloma (Waldenström). A presença da gamopatia, sem achados radiológicos osteolíticos deve conduzir o diagnóstico para uma condição linfomatosa. Destas a mais comum é a doença de Waldenström, que se caracteriza por infiltração linfoplasmocitária medular e imunoglobulinopatia monoclonal do tipo IgM. Outros tipos de linfomas podem determinar gamopatias monoclonais de tipo sérico ou excretor, como será discutido ao término deste capítulo. De um modo geral, o diagnóstico do mieloma múltiplo não oferece dificuldade. Talvez o caso mais difícil seja representado pelo paciente que dá entrada no hospital em grave insuficiência renal com anemia facilmente explicável pela uremia, e cuja eletroforese não revela presença da gamopatia monoclonal. Neste tipo de paciente, se não for levantada a possibilidade etiológica do mieloma como desencadeante da insuficiência renal, a causa desta poderá permanecer obscura. É essencial nestes casos a realização da pesquisa urinária da proteína de Bence Jones pelo método térmico e pela imunoeletroforese, e incluir na investigação a punção da medula. Pois são justamente os casos produtores apenas de cadeias leves os que mais determinam insuficiência renal. Stone e Frenkel aconselham a investigar a urina com os testes do ácido sulfosalicílico e p-tolueno-sulfônico, que dão uma positividade muito mais expressiva que a pesquisa clássica, térmica, da proteinúria de Bence Jones.

A presença de gamopatia monoclonal isolada, isto é, sem demonstração de

lesões osteolíticas e de infiltração medular mielomatosa, permite o diagnóstico de **gamopatia monoclonal benigna** (Waldenström), desde que seja possível afastar completamente a presença de um linfoma. Numerosos casos desta entidade têm sido acompanhados por vários anos, sem que os mesmos evoluam, seja para um linfoma, seja para o mieloma, e os pacientes vêm a falecer de outras condições.

A enfermidade permanece caracteristicamente estacionária, e os níveis da imunoglobulina anormal são em geral pouco elevados. Sua incidência prevalece nos indivíduos de 70 anos e aumenta aos 80 e 90 anos. É necessário acompanhar estes pacientes com controles periódicos. O autor teve oportunidade, no Ambulatório de Hematologia do Hospital dos Servidores, de acompanhar um paciente com 65 anos que exibiu uma gamopatia monoclonal do tipo IgG isolada, presumivelmente benigna, que somente surgiu com sinais claros de mieloma (radiologia, infiltração medular) 7 anos após a detecção da perturbação sérica. Kyle e Bayard observaram um caso semelhante que desenvolveu o mieloma 16 anos após a demonstração da gamopatia.

Associação com outras doenças — têm sido relatados casos de artrite reumatóide que evoluíram para o mieloma (Wegelius e cols.). Alguns outros casos desta condição têm evoluído para doença de Waldenström, doença de cadeias pesadas e gamopatia monoclonal benigna. Foi postulado que nesta enfermidade a estimulação crônica do sistema linfóide pode dar origem a um clonoplasia o qual produz uma gamopatia na dependência do nível de maturação linfocitária que deu formação ao clonoplasia. No mieloma múltiplo as manifestações articulares são excepcionais e geralmente indicam a presença de associação amilóide.

Xantomatose — nos casos usuais de mieloma há em geral valores baixos de

colesterol. Entretanto, têm sido descritos casos de xantomatose associada com mieloma (Moschella).

Neoplasias — carcinomas, especialmente nos cólons, têm sido assinalados com mais frequência entre os pacientes portadores de mieloma do que na população controle da mesma idade (Osserman).

Doenças mieloproliferativas — ultimamente, têm sido descritos casos de mieloma que terminaram em quadro final de leucemia mielomonocítica após alguns anos de tratamento com melfalan (Kyle, Pierre e Bayrd, 1975). Estes casos foram claramente diferenciados das leucemias plasmáticas, sendo considerados como complicações atribuíveis à ação mutagênica do medicamento alquilante.

Variantes anatomoclínicas — o plasmocitoma solitário (ou mieloma solitário) é uma entidade muito controvertida. Muitos autores o consideram como apenas uma forma de manifestação inicial da doença (Kyle). Estes casos devem ser diagnosticados com os seguintes critérios: 1) biópsia do osso afetado; 2) punções em vários sítios da medula óssea, não demonstrando infiltração plasmocelular; 3) ausência de gamopatia no soro e na urina (concentrada até 50 ou 100 vezes pelo menos). Mesmo assim estes casos, após o tratamento local radioterápico, devem permanecer sob observação, pois não poucas vezes evoluem após muitos anos para a disseminação. O autor teve oportunidade de observar um caso cujo diagnóstico de plasmocitoma isolado foi efetuado por ressecção de costela, o qual evoluiu para a mielomatose após um período de silêncio de 9 anos.

As formas *extramedulares* podem apresentar-se como uma manifestação extraóssea de um mieloma localizado ou como uma forma tumoral de várias localizações, das quais a mais freqüente encontra-se nas vias aéreas superiores (Edwards e Zawadzki). Em alguns casos

a doença, ao que tudo indica, pode ser erradicada por tratamento local. Em outros evolve para a disseminação óssea. A forma primariamente retroperitoneal pode oferecer dificuldades diagnósticas consideráveis.

Leucemia de células plasmáticas — esta condição deve ser considerada como parte integrante do mieloma múltiplo e não como uma entidade com nosologia própria (Kyle). Em alguns casos, cuja exteriorização clínica é iniciada pela leucemia, o quadro sangüíneo periférico pode ser pouco típico, e até mesmo ser considerado como de origem linfomatoso. Somente o estudo das proteínas séricas e urinárias demonstram, por vezes, a verdadeira natureza mielomatosa do processo. Dois pacientes de Kyle, da Clínica Mayo, com mieloma IgE, tinham leucemia plasmocítica. A incidência também parece ser prevalente no mieloma IgD, embora todas estas formas sejam muito raras para que se possa formar um juízo definitivo.

Galton admite a existência de uma modalidade de leucemia plasmocítica, que não deveria ser confundida com a passagem ("spillover") de células do mieloma para o sangue periférico. Seria uma forma caracterizada por células muito indiferenciadas, traduzida clinicamente por grave insuficiência medular, e marcada esplenomegalia. A caracterização, como de linhagem plasmocelular, somente seria possível através da demonstração da imunoglobulinopatia monoclonal. A radiologia no esqueleto raramente demonstraria qualquer anormalidade.

Curso, tratamento e prognóstico — o mieloma segue um curso progressivo, e a maioria dos pacientes falece em prazos que oscilam de um a três anos. Na série de Kyle — de 869 pacientes — a sobrevida média foi de 20 meses. Os pacientes apresentam uma maior sobrevida quando ao primeiro exame a anemia não é acentuada (mais de 9 gr/100 ml), a uréia encontra-se abaixo de 30 mg, o cálcio abaixo de 12 mg/100 ml e o es-

tado geral encontra-se conservado (The Medical Research Council).

Tanto a qualidade da vida quanto a duração da mesma foram melhoradas com a introdução do tratamento com melfalan ("Alkeran") (Galton). No início de seu uso a sobrevida média foi de 23 meses (Hoogstraten e cols.). Atualmente, em séries de pacientes considerados como de "bom-risco", a sobrevida média pode atingir 53 meses (Costa e cols.).

A meta do tratamento no mieloma é aliviar os sintomas e obter-se a regressão da proliferação das células mielomatosas. Os principais métodos de tratamento são: 1) *quimioterapia* com agentes alcoilantes — melfalan ou ciclofosfamida — associados ou não à prednisona; 2) *radioterapia* local para alívio de processos dolorosos locais. Métodos auxiliares de tratamento são representados pela administração de *fosfatos* para controle da hipercalcemia aguda, *reposições transfusionais* para a correção da anemia e a *plasmaferese* para a remoção da gamopatia, quando o paciente exibe sinais e sintomas da síndrome de hiperviscosidade. Finalmente deve-se associar ao tratamento a administração de *andrógenos* visando diminuir a drenagem de cálcio do esqueleto.

Como foi visto na discussão da fisiopatologia, quando os sintomas surgem, é porque a doença encontra-se em sua fase pré-terminal, e quando esta é descoberta por acaso pode apenas ser considerada como um pouco menos avançada. Análoga é a situação descrita no Capítulo XV, a propósito da leucemia linfoblástica, embora haja algumas diferenças importantes. No caso da leucemia linfoblástica nada se opõe a que se realize um tratamento radical, e todas as conseqüências da infiltração blástica são potencialmente reversíveis. Já na mielomatose os danos causados pela proliferação celular são em grande parte irreversíveis, e, destes, a lesão renal compromete definitivamente a possibilidade de uma sobrevida maior. No entanto certos aspectos entre as duas doen-

ças são perfeitamente válidos: primeiro, o tratamento do mieloma é eficiente no sentido de reduzir a população plasmocítica da medula óssea e permitir a sua recuperação funcional; segundo, o número de células que é necessário eliminar para que se consiga isto é muito pequeno, e tem sido estimado entre um a dois logs a partir da cifra inicial, estimada em 10^{12} (Hobbs, 1974; Galton). Destas considerações Galton estabelece três inferências a propósito do tratamento do mieloma: 1º) a possibilidade de tratamento é estritamente limitada pela extensão dos danos irreversíveis já estabelecidos; 2º) nos casos em que os danos irreversíveis são muito pequenos o tratamento deve ser mantido até obter-se a eliminação de todos os danos reversíveis; 3º) nos casos em que a doença é diagnosticada por acaso, sem demonstração de qualquer dano irreversível, as possibilidades de cura podem ser efetivamente reais, pois o número de células a serem destruídas é efetivamente muito menor.

I — *Casos em que o tratamento é limitado pela existência de lesões irreversíveis* — na mielomatose a concentração sangüínea da uréia é um índice seguro da extensão do dano renal, desde que não haja hipercalcemia associada ou causas extrarenais associadas. Se a função renal foi comprometida de um modo muito extenso, a destruição citostática do tumor, mesmo que factível, em nada contribuiria para a sobrevida destes pacientes, cuja morte já está selada pela falência renal. A qualidade do tratamento é irrelevante: mesmo medicamentos muito mais ativos contra a mielomatose do que os existentes, possivelmente, em nada auxiliariam a este grupo de pacientes.

A demonstração de danos irreversíveis no esqueleto não é geralmente correlacionada como uma ameaça direta à sobrevida, mas seus efeitos podem ser muito desfavoráveis. A imobilidade forçada no leito agrava a perda de cálcio e termina por lesar os rins. Igualmente

esta imobilidade, sobretudo se associada a cifoses resultantes de colapsos vertebrais, cria áreas de hipoventilação, favorecendo as infecções pulmonares.

A presença de depósitos amilóides é definitiva, e o tratamento pode apenas reduzir o ritmo de sua deposição nos tecidos. Os danos cardíaco e renal motivados pela substância amilóide devem, por isto, ser considerados como irreversíveis. Da mesma forma, a deficiência imunológica dos pacientes mielomatosos não é corrigida pelo tratamento, e os pacientes, mesmo em remissão clínica, continuam muito suscetíveis à infecções.

Todos estes dados devem ser avaliados antes do tratamento, e as metas a serem atingidas ficarão, desde o início, limitadas pelo grau de lesões irreversíveis encontradas.

II — *Casos de 'bom risco'* — nos casos em que não há grandes limitações pela existência de lesões irreversíveis pode ser obtida uma remissão clínica e bioquímica excelente pelo tratamento, após um prazo de cerca de 18 meses (Galton). Nesta ocasião a medula óssea ainda apresenta cifras de células plasmáticas altas, que podem mesmo atingir 60% dos elementos figurados. Por isto estes casos devem continuar a receber a medicação citostática indefinidamente.

III — *Casos de pacientes descobertos casualmente* — A proporção deste tipo de pacientes está aumentando nas diferentes séries, a ponto de ser necessário estabelecer uma orientação de tratamento para estes casos. A conduta lógica seria a administração precoce de melfalan ou ciclofosfamida nestes pacientes assintomáticos. Entretanto, existe uma objeção: a resistência ao medicamento surge invariavelmente nos pacientes que foram tratados longamente com estas drogas, em períodos que oscilaram de 5 a 7 anos. Ora, é estimado que um paciente assintomático necessita de 6 anos de tratamento contínuo para que se obtenha a destruição das suas células mielomatosas. Isto quer dizer, pois, que as células ainda estarão presentes quando surgir o

fenômeno da resistência, o que fará destes casos mielomas sintomáticos e refratários aos tratamentos disponíveis. Por isto, Galton acredita que nas condições atuais esta forma de tratamento precoce não deve ser instituída. Entretanto estes pacientes devem ser vistos a intervalos regulares: ao primeiro sinal de dano renal incipiente o tratamento deve ser iniciado. Os pacientes devem ser acompanhados com dosagens das proteínas séricas e urinárias, cálcio plasmático, uréia e hemograma completo (Hobbs, 1975). A radiologia do esqueleto e a punção da medula óssea devem ser consideradas como índices pouco fiéis para esta decisão.

Técnica de tratamento — o melfalan ("Alkeran") ou a ciclofosfamida ("Enduxan") são agentes igualmente eficientes, mas existe resistência cruzada total entre ambos. Alguns pacientes que não toleram um medicamento poderão tolerar melhor o outro. Mas de um modo geral a ciclofosfamida é menos bem tolerada, causando anorexia e por vezes náuseas, e alguns pacientes desenvolvem alopecias mesmo com doses de manutenção; além do risco, remoto mas sempre presente, da cistite hemorrágica, que deve ser sempre lembrado. Todos os dois medicamentos determinam neutropenia, mas o melfalan determina trombocitopenia mais freqüentemente.

O melfalan pode ser administrado num curso inicial de 1 mg por kg de peso; dado em 4 dias na dose de 0,25 mg/kg de peso por dia. Este esquema é adotado nos Estados Unidos (Southwest Oncology Group Study). O grupo de estudo do Medical Research Council adota a mesma dosagem num prazo um pouco maior, de 7 dias, e associa à medicação 40 mg diários de prednisolona, no que é seguido por numerosos pesquisadores (Costa).

Na maioria dos casos este curso inicial de tratamento determina uma intensa mielodepressão, cujos níveis mais baixos são atingidos entre 10 e 28 dias após a última dose de melfalan. A re-

cuperação se processa dentro de 4 a 6 semanas a contar desta dose. O tratamento subsequente pode ser efetuado de duas maneiras: 1) administração de ciclos idênticos após haver recuperação medular (Alexanian e cols.); 2) iniciar a administração de uma dose de manutenção (Hobbs, 1974) contínua, na dose máxima que o paciente tolerar sem desencadear mielodepressão. Na experiência do Hospital dos Servidores do Estado esta dose tem oscilado entre 2 mg de melfalan, em dias alternados, a 2 mg, duas vezes por semana, administrado indefinidamente. Durante o tratamento o paciente deve ser "monitorizado" (Hobb, 1975), sendo índices fidedignos os níveis de hemoglobina, de uréia, de cálcio e, muito especialmente, a concentração de proteína monoclonal no sangue e na urina. Estas últimas determinações permitem controlar a queda da massa total do tumor: uma queda da concentração plasmática da gamopatia precede de 6 semanas ou mais a melhoria clínica. A queda lenta e progressiva destas proteínas parece ser de melhor prognóstico que o seu desaparecimento rápido. Em 1/6 dos pacientes de Hobbs não houve redução do nível protéico, e este grupo apresentou uma sobrevida muito curta.

Quando se estabelece resistência ao tratamento, podem ser observados dois tipos de *escape*: 1) o *escape* simples, em que o paciente retorna aos padrões iniciais da doença com a mesma proporção de gamopatia plasmática, e de Bence Jones na urina; 2) o *escape* com aumento da proliferação celular, no qual há um aumento da gamopatia e modificação de sua natureza. Especialmente a formação aumentada de cadeias leves, com maior proteinúria de Bence Jones, ou outras modificações protéicas, indicam uma maior malignização celular. Tanto na primeira forma de *escape* quanto na segunda o tratamento torna-se inoperante.

Alguns pontos ainda devem ser discutidos. O primeiro refere-se à administração ou não de corticóide no primeiro curso. No momento estão em observações na Inglaterra séries semelhantes,

nas quais foi ou não administrado o hormônio. Mas enquanto não se tem uma resposta definitiva, a maioria dos pesquisadores com uma grande experiência do problema (Galton, Hobbs e Alexanian e cols. e Kyle e Bayrd) prefere continuar a manter a medicação associada. Na série publicada em 1973 por Costa e cols. é relatada grande vantagem no seu uso. Estes pesquisadores administraram melfalan na dose de 0,15 mg/kg/dia sete dias e depois mantiveram a droga na dose de 0,05 mg/kg/dia; a prednisona foi administrada em ciclos de 14 dias em doses decrescentes: 1,25, 0,8, 0,5 e 0,25 mg/kg/dia. O segundo item refere-se à questão do prolongamento do tratamento. Os autores ingleses (Hobbs, Galton) mantêm o tratamento indefinidamente. O Southwest Oncology Group Study (1975) acredita ter demonstrado que não há a menor diferença de sobrevida nos pacientes em que a medicação foi interrompida após um ano de tratamento e os que continuaram a receber melfalan/prednisona.

Quanto à associação de medicamentos, que tantos benefícios proporcionou no tratamento dos linfomas, o seu resultado até o momento nos mielomas foi inteiramente negativo. Vários estudos foram efetuados com a associação de alcoilantes (Bergsagel e Pruzanski) ou terapêutica sequencial melfalan, prednisona, metotrexate e vincristina (Western Cancer Study Group, 1975). Os resultados foram de um modo geral semelhantes aos obtidos com a administração apenas de melfalan/prednisona. O único estudo que proclama resultados satisfatórios é o de Lee e colaboradores, em 1974, que utiliza a combinação de melfalan, BCNU, ciclofosfamida e prednisona.

Quanto à utilização isolada de outros medicamentos, o BCNU também foi empregado com resultados quase tão satisfatórios quanto o melfalan. A uretana, primeiro quimioterápico utilizado, não é mais empregada devido à sua baixa eficiência.

Controle de problemas associados — a hipercalemia deve ser tratada de urgência com a administração de 1,0 gr de fósforo inorgânico, por via oral, administrado numa mistura tamponada (Galton). Em pacientes comatosos pode ser administrado na veia, com 500 ml de uma solução 0,08 M de Na_2HPO_4 + 0,02 M KH_2PO_4 administrada num período de 4 a 6 horas (Hobbs, 1974). Simultaneamente devem ser administrados 400 mg de hidrocortisona e 12 a 25 mg de melfalan venoso.

A *insuficiência renal* é o maior fator limitante à sobrevivência destes pacientes. Em dois casos no Hospital dos Servidores do Estado os pacientes foram tratados por diálise peritoneal (Santino, Attem), o que permitiu o controle parcial da condição, e administração de melfalan, com o que se conseguiu o alívio da dor e uma melhoria parcial dos pacientes. Deve-se manter estes pacientes, sempre que possível, com um nível elevado de diurese para impedir a precipitação tubular da proteína de Bence Jones e do cálcio. Quando há evidência de hiperuricemia devem ser administrados simultaneamente alopurinol e acetazolamida (Diamox).

A ocorrência de *infecções* deve ser tratada vigorosamente com um programa de antibióticos adequados, escolhidos se possível após antibiograma. Deve-se ter muito cuidado na utilização de antibióticos nefrotóxicos (gentamicina, colistina) nestes pacientes, potencialmente renais. Na experiência de Defronzo e cols. (1975) esta é a segunda causa de desencadeamento de insuficiência renal aguda nestes enfermos. Como de um modo geral as infecções são causadas por germes comuns (Twomey), não há grande dificuldade em controlar a infecção na maioria destes pacientes, ao contrário do que se observa nos pacientes linfomatosos, onde a incidência de super-infecções é muito maior.

As *lesões esqueléticas*, quando assentadas em locais vitais, representam um problema muito grave e limitante da sobrevivência nestes doentes. Na experiência do Hospital dos Servidores do Estado

este fator tem sido tão importante quanto a insuficiência renal. Dos locais afetados, os mais graves são as lesões líticas das vértebras dorsais e dorso-lombares, que determinam com certa frequência paraplegia. Igualmente graves são as lesões na pelve ou no membro inferior, que obrigam o paciente a guardar o leito; especialmente a fratura patológica do colo do fêmur. O tratamento ortopédico e irradiante tem sido altamente ineficiente na experiência do grupo do HSE, e o confinamento do paciente ao leito leva rapidamente às complicações terminais do mieloma: infecções repetidas e insuficiência renal. A administração de flúor não tem uma indicação satisfatória nestes pacientes. Já os andrógenos devem ser administrados, pois tudo indica que auxiliam de modo efetivo a remineralização do esqueleto. Podem ser igualmente úteis para re-expandir a eritropoiese mais rapidamente.

A *radioterapia* está indicada no mieloma múltiplo para o tratamento de lesões circunscritas, seja por dor ou por determinarem transtornos funcionais sérios, já existentes ou virtuais. Ou seja, as lesões com um alto potencial de risco de provocarem fraturas patológicas graves, como em vértebras altas ou em colo de fêmur, devem ser tratadas com radioterapia, efetuada prévia ou simultaneamente à quimioterapia, na dependência da extensão do campo irradiado e das condições hematológicas do paciente.

A *síndrome de hiperviscosidade* necessita de uma conduta especial, a plasmáfereze, que será abordada no tópico referente à doença de Waldenström.

Macroglobulinemia de Waldenström

Em 1944 Waldenström descreveu os casos de 3 pacientes com anemia, aumento da velocidade de hemossedimentação, hiperplasia linfóide e presença de uma globulina sérica com peso molecular de aproximadamente 1.000.000 e coeficiente de centrifugação 21 Svedberg. As investigações posteriores demonstraram que esta proteína anormal era uma imunoglobulina, designada na nomenclatura

atual como IgM. A macroglobulinemia de Waldenström é atualmente considerada como um linfoma originário dos linfócitos do tipo B em nível de diferenciação linfo-plasmocitóide, (B4) produtor de imunoglobulina do tipo IgM. A condição deve ser diferenciada da denominada "gamopatia monoclonal benigna", na qual é encontrada apenas a presença da imunoglobulina monoclonal no soro, que pode ser da variedade IgM. Também deve ser diferenciada de linfomas produtores de imunoglobulinas, como as denominadas doenças de cadeias pesadas. Igualmente não deve ser confundida com as raras formas de mieloma produtores de IgM, nas quais um plasmocitoma, perfeitamente caracterizado sob o ponto de vista radiológico e hematológico, produz este tipo de imunoglobulina (Hobbs).

Incidência e etiologia — embora a causa da macroglobulinemia de Waldenström seja desconhecida, a doença parece apresentar uma certa incidência familiar. Tem sido observado mais de um caso por família, e sobretudo têm sido relatados casos em cujos familiares foi possível demonstrar a presença de gamopatia monoclonal sem evidência, porém, de malignidade. É uma doença caracteristicamente dos indivíduos idosos, com maior incidência acima dos 60 anos.

Nesta condição foi pela primeira vez demonstrada a existência de uma anormalidade cromossômica característica numa hemopatia, por Bottura e cols., em 1961. Estes pesquisadores brasileiros descobriram nas células da medula óssea a presença de 2 clones celulares, 1 com 46 cromossomos e cariotipo normal e outro com 47 cromossomos. Estas "células aneuplóides compreendiam 50% das metafases analisadas e mostravam uma anormalidade consistente em um cromossoma extra de morfologia peculiar inconfundível, de tamanho comparável ao maior do complemento e com um centrômero de localização sub-terminal". Estes achados de Bottura foram confirmados amplamente e vieram demonstrar a natureza clonal da doença de

Waldenström. Em 1968, Elvis e Brawn também demonstraram a presença de anormalidades cromossômicas em familiares de pacientes com macroglobulinemia, não portadores de gamopatias.

Patogenese — a presença de uma imunoglobulina IgM com um peso molecular de aproximadamente 1 milhão aumenta a viscosidade do sangue, mesmo quando em concentrações muito inferiores do que as observadas nas gamopatias do tipo IgG ou IgA. Acima da concentração de 3 gr por 100 ml, a viscosidade sanguínea sobe de maneira muito rápida com pequenos aumentos adicionais de IgM. Em contraposição, a redução da concentração de macroglobulinas também reduz de maneira rápida a hiperviscosidade: é suficiente a remoção da macroglobulina equivalente à quantidade existente em 1 litro de plasma para promover a desaparecimento das manifestações clínicas da síndrome. Outro aspecto importante, concernente à macroglobulinemia, é a inexistência da IgM nos espaços extravasculares, fato que explica também a eficiência da plasmafarese nestes casos. Mas, por outro lado, o ritmo de produção da macroglobulina é muito rápido e em poucas semanas pode haver recidiva da síndrome após a remoção da imunoglobulina.

Em um certo número de casos os pacientes portadores de macroglobulinemia exibem sintomas correlacionados com a exposição ao frio. Nestas ocasiões é possível demonstrar que as proteínas comportam-se como crioglobulinas, fato não infrequente nesta doença.

Esta condição produz principalmente imunoglobulinas IgM completas, cuja presença é a principal responsável pela sua exteriorização clínica. Porém em alguns casos há formação de excesso de cadeias leves, como no mieloma múltiplo, e surge proteinúria de Bence Jones. Esta é em geral apenas detectável. Por isto, embora possa correr insuficiência renal na doença de Waldenström, não se encontram os mesmos achados histopatológicos renais do mieloma múltiplo:

não são vistos os cilindros envolvidos por células gigantes e as principais alterações são devidas à precipitação de IgM na membrana basal e à infiltração intersticial de linfócitos (Morel-Maroger e cols.).

O restante da exteriorização da doença de Waldenström deve-se à proliferação celular linfomatosa. Esta é porém muito lenta, o que confere à condição uma evolução particularmente tórpidas. Os pacientes podem apresentar aumentos dos órgãos linfóides, especialmente adenos e esplenomegalia, que em geral não são de grande vulto. A principal manifestação provocada pela infiltração linfocitária é determinada pela presença dos linfócitos na medula óssea, que progressivamente termina por determinar insuficiência medular. Esta se traduz principalmente por uma anemia de instalação lenta, em cuja etiopatogenia por vezes associa-se a presença de uma anemia hemolítica auto-imune, como é comum nas doenças linfoproliferativas. Em dois casos de doença de Waldenström acompanhados pelo autor este tipo de complicação foi verificada.

Expressão também do transtorno imunológico é a frequência de infecções nestes pacientes, no que se assemelham aos doentes mielomatosos ou portadores de leucemia linfocítica crônica. A deficiência é basicamente correlacionada com as imunoglobulinas, e as infecções são em geral do tipo piogênico. Dois pacientes, dos cinco acompanhados pelo autor, faleceram em quadros infecciosos: um pulmonar e outro por abscesso perianal.

A histopatologia dos gânglios na doença de Waldenström pode revelar um aspecto compatível com uma hiperplasia benigna, com preservação da citoarquitetura ganglionar, ou pode exibir já um aspecto de infiltração difusa, compatível com o diagnóstico de linfoma linfocítico difuso por células diferenciadas (Duhamel). Em nenhum caso o patologista levanta em geral a hipótese de doença de Waldenström (McCallister e cols.). O estudo dos linfócitos, tanto na medula quanto nos gânglios, demons-

tra — com soro anti-cadeias μ — a presença de imunofluorescência em torno dos linfócitos, revelando que os mesmos estão revestidos de IgM.

Manifestações clínicas — na revisão de McCallister e cols., de 196 casos da literatura e 31 próprios, da Mayo Clinic, a queixa relatada com mais frequência pelos pacientes referia-se à fadiga e fraqueza. Igualmente importantes foram as queixas de sangramentos de qualquer origem, como epistaxes, gengivorragias ou hemorragias gastrointestinais. Um número apreciável de pacientes também queixava-se de perturbações visuais, referidas em geral como visão turva. Também a facilidade em contrair infecções respiratórias banais foi uma queixa comumente assinalada. Foram também frequentes as manifestações neurológicas entre as primeiras queixas dos pacientes. Estas foram sobretudo correlacionadas com a síndrome de hiperviscosidade e variaram de um paciente para outro: letargia, incapacidade de concentração mental, estados confusionais. A presença de manifestações hemorrágicas cerebrais também foi alta nas diferentes séries, assim como manifestações de neuropatia periférica determinando, por vezes, síndrome de Guillain-Barré. As disfunções dos aparelhos vestibular e auditivo também são frequentes.

O *exame físico* demonstrou, na maioria dos casos, pacientes idosos em estado geral razoavelmente conservado, moderadamente pálidos, por vezes com manifestações equimóticas atribuíveis à púrpura senil, com presença de pequenas adenomegalias e de esplenomegalia pouco marcadas, acompanhadas ou não de discreta hepatomegalia. O achado mais característico é o do *fundo de olho*, denominado "fundus paraproteinaemicus": caracteriza-se às vezes pela oclusão da veia central da retina e sobretudo pela presença da segmentação venosa, que confere aos vasos o aspecto de "chouriço". Por vezes são também encontradas hemorragias em "chama de vela" e microaneurismas. (Ackerman).

O *exame neurológico* pode surpreen-

der uma enorme variedade de achados nestes pacientes. O comportamento, como foi dito, pode oscilar da simples confusão mental até o coma. A presença de neuropatia periférica, denominada nesta condição como *síndrome de Bing-Neel*, é atribuída à deposição de crioprecipitados e pode determinar uma série de fenômenos motores ou sensoriais. Em raros pacientes foram descritas também mielopatias; os achados de miopatias são freqüentes (Danrley).

Em resumo, deve-se salientar que às vezes os achados do exame físico nos pacientes portadores de doença de Waldenström são pouco expressivos. Em alguns casos, os dados oftalmológicos são os únicos encontrados. O mais das vezes estes pacientes são indivíduos idosos, com queixas vagas, como apatia, sonolência, dificuldades visuais, surdez e um exame clínico muito pobre, ou muitas vezes representado apenas pela presença de uma discreta palidez cutâneo-mucosa. Como se vê, facilmente estes casos têm suas queixas atribuídas a problemas comuns, arterioscleróticos, próprios à senilidade, e a verdadeira natureza da condição não é diagnosticada. Por este motivo sua incidência varia muito de um centro hospitalar para outro e reflete com fidelidade o cuidado com que são investigados os pacientes idosos.

Síndrome de hiperviscosidade — como já foi dito, as principais manifestações clínicas da doença de Waldenström devem-se ao aumento da viscosidade do plasma causado pela presença de quantidades aumentadas de IgM. Embora esta síndrome possa ser também encontrada nos mielomas, isto ocorre com muito menos freqüência nestas entidades. Nestes, a hiperviscosidade é vista principalmente associada com a formação de polímeros no mieloma IgA ou de agregados do tipo IgG₂. Igualmente, em casos de mieloma do tipo IgG₁, com cifras protéicas muito elevadas também podem ser vistas síndromes de hiperviscosidade. Mas o que caracteriza a doença de Waldenström é que a síndrome pode surgir com cifras

relativamente baixas de IgM, o que explica a freqüência com que ocorre nesta condição. A síndrome pode ser acompanhada medindo a viscosidade do plasma com o auxílio de um viscosímetro, como o de Ostwald, ou por meio de uma pipeta calibrada para esta finalidade, como foi proposto por Wright e Jenkins. A viscosidade relativa do soro normal é 1,4 a 1,8, sendo este índice obtido pela divisão do tempo em que flui o soro pelo tempo em que flui a água.

Os sintomas da hiperviscosidade, como já foi dito, variam de um caso para outro e tendem a reproduzir-se na mesma seqüência após cada plasmáfereze. Os sintomas mais comuns são ocasionados pela deficiência de circulação cerebral e traduzem-se por modificações do comportamento, letargia, sonolência e coma. A visão gradualmente torna-se mais perturbada e freqüentemente os pacientes apresentam epistaxes.

Diagnóstico — o diagnóstico da macroglobulinemia de Waldenström é baseado no achado de uma anemia normocítica e normocrômica, na qual a medula óssea apresenta um grau mais ou menos acentuado de infiltração linfocitária. (Ver Fig. 1 da Plancha I — Capítulo I) O estudo citomorfológico destas células geralmente demonstra um aspecto linfoplasmocitóide, o que em geral significa que existem células de aspecto linfocitário mais ou menos típico entremeadas de células plasmáticas de pequenas dimensões, e que também são encontrados elementos transicionais entre estes dois tipos celulares. O aspecto citológico porém não permite o diagnóstico; no máximo uma suposição diagnóstica. Esta pode ser reforçada pelo aspecto peculiar do esfregaço, com os eritrócitos formando "rouleaux" e o fundo da preparação corado em rosa, devido à imunoglobulina. Por vezes esta apresenta crio-precipitação, o que ocorre em contato com a lâmina, e o esfregaço toma um aspecto salpicado em rosa, que pode alertar o hematologista experimentado sobre a presença de uma gamopatia. A imunofluo-

rescência do material medular demonstra a presença de imunoglobulinas IgM revestindo os linfócitos, como já foi dito.

O exame histopatológico dos gânglios pode não ser diagnóstico, sugerindo apenas uma hiperplasia linfo-plasmocitária ou pode firmar o diagnóstico de linfoma linfocítico, em geral de células bem diferenciadas. Num caso estudado pelo autor, com Francisco Duarte (Plancha XX-D), havia duplicidade de população: linfócitos maduros juntamente com formas imaturas linfoplasmocitoides (imunoblastos). De qualquer maneira, o patologista pode, no máximo, efetuar o diagnóstico de um linfoma.

O estudo das proteínas séricas demonstra a existência de um pique monoclonal, geralmente de localização gama (Plancha XX-C 3). O aspecto nada difere do encontrado em outras gamopatias monoclonais, como o mieloma múltiplo. O estudo com imunoletroforese, utilizando o soro anti-IgM, permite caracterizar a imunoglobulina presente, firmando o diagnóstico. O mesmo pode ser efetuado através da imunodifusão radial, com a dosagem aproximada da IgM (Plancha XX-C 1). O soro pode também ser analisado por ultracentrifugação, demonstrando a presença de uma quantidade elevada de proteínas com coeficiente de centrifugação de Svedberg de 19 a 21 S. Na figura 4 da Plancha XX-C pode ser vista a faixa característica da ultracentrifugação do soro de um dos casos (do autor) de macroglobulinemia de Waldenström, estudado no Instituto de Biofísica da Universidade Federal do Rio de Janeiro pelo Prof. Alberto Hargreaves (Hargreaves e cols., 1972).

O estudo radiológico do esqueleto dos pacientes da doença de Waldenström é caracteristicamente negativo, não sendo encontradas lesões osteolíticas.

O *diagnóstico diferencial* deve ser feito com o mieloma múltiplo, a gamopatia monoclonal benigna e os linfomas de outra natureza. O mieloma se distingue da doença de Waldenström pela presença de infiltração plasmocelular típica na medula óssea, presença de lesões os-

teolíticas na radiologia do esqueleto e gamopatia em geral do tipo IgG, IgA, Bence Jones e, excepcionalmente, do tipo IgD e IgE. Os casos de mieloma do tipo IgM são também muito raros. O achado de uma gamopatia deste tipo para ser considerada como secundária à mielomatose exige que todos os outros elementos diagnósticos do mieloma sejam típicos (Hobbs). O nível da gamopatia IgM encontrada nos casos relatados de mieloma IgM foi sempre em nível muito pouco elevado, jamais determinando síndrome de hiperviscosidade. A gamopatia monoclonal benigna pode ser de mais difícil exclusão, sobretudo das formas tórpidas da doença de Waldenström. Entretanto, em geral, o diagnóstico não oferece maior dificuldade: tratam-se de indivíduos geralmente com mais de 70 anos, nos quais foi descoberta fortuitamente uma gamopatia monoclonal, sem qualquer outro sinal de enfermidade demonstrável pelo exame clínico ou pela investigação laboratorial ou radiológica. Na maioria dos casos a gamopatia não é do tipo IgM e sim IgG. Já os linfomas podem trazer problemas diagnósticos mais difíceis. Existem casos de linfomas altamente malignos capazes de produzir pequenas quantidades de IgM e por vezes de proteínas de Bence Jones. Geralmente a concentração da imunoglobulina nestes casos é baixa, raramente atingindo mais de 2,5 gr por 100 ml. A medula óssea apresenta o aspecto de infiltração monomórfica maciça dos linfomas malignos, e o grau de insuficiência medular é intenso (Galton). Como é óbvio muitos casos intermediários entre a forma tórpida da doença de Waldenström e esta forma grave e aguda de linfomas produtores de IgM podem ser encontrados. No momento é impossível dizer se estas diferentes formas são condições individualizáveis ou representam apenas aspectos diversos de uma mesma entidade (Galton). É provável que no futuro, com meios diagnósticos mais refinados, este tipo de investigação possa ser empreendido e este conjunto de doenças seja classificado de um modo mais correto.

Evolução prognóstico e tratamento — os casos de doença de Waldenström podem ser classificados em dois tipos quanto à evolução: um tipo de evolução arrastada e um tipo de evolução progressiva. No primeiro caso a doença pode-se apresentar quase que com características estacionárias. Na série de McCallister e cols., da Clínica Mayo, foram observados alguns pacientes cujas condições permaneceram estacionárias por períodos de 10 a 13 anos. Estes casos, apesar de apresentarem todos os elementos citológicos e bioquímicos indispensáveis à caracterização da enfermidade de Waldenström, não necessitaram de qualquer tratamento. Já as formas progressivas apresentam um certo grau de variabilidade na rapidez do aparecimento dos sintomas. Na série estudada por McCallister, este grupo apresentou uma sobrevivência de 5,3 anos a partir dos primeiros sintomas e 3,2 anos a partir do diagnóstico. Nestes casos a anemia é mais acentuada e progressiva, e a retenção de IgM surge em prazo relativamente curto, com toda sua corte de sintomas neurológicos e gerais.

Tratamento — o tratamento é basicamente semelhante ao efetuado na leucemia linfocítica crônica. Pode-se utilizar o clorambucil (Leukeran), o melfalan (Alkeran) ou a ciclofosfamida (Enduxan). A medicação deve ser administrada em doses diárias ou em dias alternados indefinidamente, ajustando a dosagem para obter-se um efeito ótimo sem a ocorrência de fenômenos mielotóxicos. Quando surge anemia hemolítica autoimune, deve-se associar ao tratamento a prednisona, em doses de 40 a 60 mg iniciais, reduzindo progressivamente até os níveis mínimos necessários para controlar a hemólise.

A plasmaferese é o método mais rápido para reduzir a viscosidade do sangue, embora seus efeitos sejam apenas temporários. A técnica pode ser efetuada com um separador de células contínuo do tipo IBM ou similar, ou pelo método mais tedioso de remover o sangue, cen-

trifugá-lo e reinjetar as hemácias. Mas mesmo assim pode dar resultados excelentes, como foi possível observar no Hospital dos Servidores do Estado, em dois casos, quando se conseguiu salvar a vida de pacientes em coma por hiperviscosidade. O método deve ser acompanhado por determinações da viscosidade do soro, como já foi mencionado, para estabelecer o limite da viscosidade tolerável em cada caso, o que deve ser incluído na rotina de acompanhamento do paciente, ao lado dos exames hematológicos habituais.

Crioglobulinemia

As crioglobulinas são proteínas que se precipitam ou ficam gelificadas quando o plasma é exposto ao frio e que se redissolvem quando o mesmo é reaquecido (Grey e Kohler). A presença de uma gamopatia monoclonal com estas características pode ser um achado isolado, sem evidência de qualquer outro tipo de doença associada: representa a forma de crioglobulinemia essencial, que nada mais é do que um aspecto das gamopatias monoclonais benignas, nas quais as proteínas têm estas propriedades térmicas. Entretanto, na maioria das vezes, a crioglobulinemia é apenas um aspecto de uma gamopatia monoclonal maligna, seja o mieloma ou a doença de Waldenström. A presença de proteínas crioprecipitáveis confere à esta condição os fenômenos clássicos de intolerância ao frio: fenômeno de Raynaud, púrpura, urticária de frio, neuropatia periférica, úlceras de pernas e gangrena das extremidades.

Doenças de cadeias pesadas

São denominadas doenças de cadeias pesadas as condições que se caracterizam pela presença no soro ou na urina de uma proteína monoclonal constituída por uma porção da cadeia pesada de uma imunoglobulina. São conhecidas as condições produtoras de cadeias pesadas das imunoglobulinas IgG, IgA e IgM (Franklin, 1975).

Doença de cadeias pesadas γ — Doença de Franklin

Nesta condição a proteína monoclonal existente é a fração Fc da cadeia pesada γ , da molécula da imunoglobulina IgG. A condição exterioriza-se como um linfoma maligno, com a medula ocupada por células linfo-plasmocitóides. Na maioria dos casos observados, como salienta Franklin (1975), a doença apresenta febre, sudorese e aumento ganglionar difuso. Um aspecto pouco usual desta condição é a tendência dos gânglios aumentarem e diminuírem sem causa aparente, o que foi observado na metade dos casos até agora descritos. Também foi assinalada freqüentemente a presença de edema e eritema do palato, dando dificuldade respiratória aos pacientes. Em apenas um caso foi observada invasão óssea. A doença é rapidamente progressiva, evoluindo para a morte em alguns meses por infecção associada, ou devido à generalização das lesões malignas.

Os estudos hematológico e histopatológico, não permitem caracterizar a doença. O estudo eletroforético do soro em geral não revela a presença de um "pique" monoclonal. A proteína é facilmente demonstrável na urina, pois a excreção oscilou de 0,5 a 20 gr na maioria dos casos descritos. A eletroforese demonstra a presença de uma fração monoclonal na urina que não reage com os soros anti- κ e anti- λ . Isto conduz à investigação correta, com soros apropriados.

Esta condição surge com mais freqüência em indivíduos portadores de doenças crônicas como tuberculose, artrite reumatóide, síndrome de Sjögren, miastenia gravis, lupus eritematoso, síndromes hipereosinofílicas e tireoidites.

Doenças de cadeias pesadas α (Seligmann)

Esta é a forma menos incomum deste grupo de doenças, possivelmente devido a condições infecciosas. É encontrada com mais freqüência na área me-

diterrânea, especialmente no norte da África, mas tem sido assinalada também em outros locais, inclusive na América do Sul. Foi descrita pela primeira vez em 1968, por Seligmann.

A condição caracteriza-se por uma proliferação linfocitária nos órgãos que normalmente produzem IgA. Os pacientes em geral são mais jovens (em torno de 30 anos) que os encontrados em outras doenças de cadeias pesadas e em outras imunoglobulinopatias.

A infiltração linfoplasmocitária, que ocorre nos intestinos, determina uma síndrome severa de disabsorção, com perda de peso, esteotorréia e hipocalcemia. O exame histopatológico demonstra uma infiltração nodular de todo o intestino e dos gânglios mesentéricos. Raramente, porém, o fígado, o baço e a medula óssea são infiltrados.

Como assevera Seligmann, o diagnóstico não pode ser suscitado pela eletroforese, pois ao contrário das gamopatias, esta condição não determina o aparecimento de um "pique" monoclonal na eletroforese das proteínas séricas. Igualmente o exame de urina é de pouca valia, pois a quantidade de proteína anormal eliminada é muito pequena para poder ser detectada com métodos não especializados. A confirmação tem de ser efetuada em laboratórios altamente especializados, através de imuno-eletroforese com anti-soro para IgA. A proteína também pode ser encontrada em amostras do suco jejunal. Foi possível demonstrar que a heterogeneidade eletroforética das cadeias alfa pesadas deve-se à sua alta tendência a formar polímeros, ao alto conteúdo em carbo-hidratos e à heterogeneidade do N-terminal. Ao que tudo indica, a proteína anormal é sintetizada com uma deleção primária, seguida e obscurecida por uma proteólise intracelular limitada (Seligman, 1975).

A ocorrência desta condição, sobretudo em áreas com alta incidência de enteroparasitoses e disbacterioses intestinais e a sua incidência em indivíduos relativamente jovens, tem levado à especulação sobre a importância destes es-

tímulos antigênicos permanentes no desenvolvimento da afecção. Possivelmente as células produtoras de IgA, em permanente regime mitótico sob esta estimulação antigênica, terminariam por gerar um clon maligno celular, no qual persistiria parte da capacidade funcional das células mãe.

A doença é em geral progressiva e fatal. Entretanto foi obtida remissão completa com quimioterapia em seis pacientes, utilizando na maioria dos casos ciclofosfamida e prednisona.

Doenças de cadeias pesadas μ

Foram descritos 10 casos de doença de cadeias pesadas μ ; sete dos pacientes exibiam um quadro hematológico de leucemia linfóide crônica (Franklyn, 1975). Ao contrário dos outros pacientes com doenças de cadeias pesadas, a proteinúria de Bence Jones é comum e intensa na maioria destes pacientes. Por razões desconhecidas os pacientes com LLC e presença de doença de cadeias pesadas apresentaram mais envolvimento de órgãos e gânglios profundos do que adenomegalias periféricas.

Amiloidose

A amiloidose é uma entidade de origem desconhecida, caracterizada pela deposição de uma substância constituída principalmente por proteínas em praticamente todos os órgãos do corpo (Cohen).

A coloração da substância amilóide com vermelho Congo produz uma luz verde bi-refringente quando examinada no microscópio com luz polarizada. Esta metacromasia também pode ser demonstrada com outros corantes, como por exemplo o cristal violeta ou o metil-violeta. Examinada em microscopia eletrônica esta substância revela uma constituição básica formada de fibrilas com 50 a 300 Å de espessura e 600 a 8.000 Å de comprimento. Estas características de coloração e de ultraestrutura são comuns a todas substâncias amilóides.

Talvez a mais importante descoberta relativa à natureza desta condição te-

nha sido efetuada recentemente por Glenner e cols., em 1971, quando demonstraram que as fibrilas amilóides eram virtualmente idênticas à porção variável de uma cadeia leve monoclonal. Esta descoberta foi confirmada em outros laboratórios e confirmava a asserção de Osersmann e cols., em 1964, sobre a frequência da associação da proteína de Bence Jones e amiloidose. Posteriormente Glenner e seu grupo criaram fibras amilóides a partir de uma proteína de Bence Jones humana, por meio de sua digestão com pepsina em pH 3,5. Estas fibrilas apresentavam todas as características cromáticas e ultraestruturais da substância amilóide (Glenner e Terry, 1974).

Entretanto, na amiloidose familiar e na secundária foi possível demonstrar que a substância amilóide era de outra natureza, denominada "fração ácida solúvel amilóide de origem desconhecida" ou "proteína A", de Benditt e Eriksen (1971). Esta proteína nada tem a ver com as imunoglobulinas e não é encontrada na forma primária de amiloidose ou na amiloidose associada ao mieloma múltiplo.

CLASSIFICAÇÃO — Kyle e Baird propuseram a seguinte classificação das amiloidoses, baseada no tipo de proteína depositado no tecido e na sua etiopatogenia:

Forma clínica	Principal componente protéico
1. Amiloidose primária: inexistência de qualquer doença precedente ou coexistente	Derivado da cadeia leve da Ig
2. Amiloidose com mieloma	Derivado da cadeia leve de Ig
3. Amiloidose secundária: coexistência de outra condição como artrite reumatóide ou infecção crônica	"AUO" (*)
4. Amilóide localizado	Derivado de cadeia leve de Ig
5. Amiloidose familiar	"AUO" (*)
(*) Ver texto: "AUO" "amyloid of unknown origin" (Benditt e Eriksen, 1971).	

Amiloidose primária — Amiloidose concomitante com mieloma

Na revisão de Kyle e Bayrd, de 193 pacientes estudados em 13 anos na Clínica Mayo, os pacientes portadores de amiloidose do tipo Ig foram classificados em dois grupos: 1) pacientes com amiloidose primária; 2) pacientes com amiloidose com mieloma plasmocítico. Dois terços dos pacientes pertenciam ao primeiro grupo.

As manifestações clínicas destes pacientes foram principalmente fraqueza, fadiga, perda de peso, edema, dispnéia e parestesias. A perda de peso pode ser muito marcada em alguns casos. É muito freqüente a queixa de lipotímias, associadas à presença de hipotensão ortostática. A síndrome do túnel carpiano é outra ocorrência freqüente, embora o paciente raramente se queixe espontaneamente de parestesias e outras perturbações nas mãos.

Os principais achados do exame físico são representados por anormalidades no fígado, baço, língua e pele. O fígado e o baço são palpáveis em pelo menos 50% dos pacientes. A macroglossia somente comparece em 20% dos casos. A presença de púrpura não é rara nestes pacientes e por vezes assume o aspecto de uma púrpura senil, mais grave que a habitual. Além destes achados, mais ou menos óbvios, o clínico deve pesquisar a existência de insuficiência cardíaca congestiva, síndrome nefrótica, hipotensão ortostática, disabsorção, neuropatia periférica e síndrome do túnel carpiano. Todos estes achados são comuns nos pacientes com amiloidose.

O estudo laboratorial dos pacientes com amiloidose primária revela a presença de uma hemossedimentação elevada. A proteinúria de Bence Jones é encontrada em, pelo menos, 25% dos pacientes. A presença de uma proteína monoclonal sérica é vista em cerca de 50% dos casos. A hipogamaglobulinemia é também um achado extremamente comum. A medula óssea nestes casos não apresenta aumento de células plasmáti-

cas, ao contrário dos pacientes com amiloidose e mieloma múltiplo. Também na forma primária não são encontradas lesões osteolíticas ou fraturas patológicas. As manifestações hemorrágicas consequentes à infiltração dos vasos com substância amilóide são comuns nestes pacientes.

A infiltração visceral é a grande responsável pela sintomatologia do paciente com amiloidose. O envolvimento do rim, que compromete fundamentalmente a membrana basal, determina com freqüência síndrome nefrótica. A deposição hepática ocasiona às vezes volumosa hepatomegalia, com pouca ou nenhuma perturbação funcional, embora possa determinar fenômenos de hipertensão porta. A amiloidose da fibra cardíaca determina com freqüência insuficiência cardíaca congestiva; estes pacientes são extremamente sensíveis à digital e sua administração pode agravar arritmias pré-existentes e levar o paciente à morte súbita (James, 1966). A deposição no sistema nervoso autônomo é responsável pelo aparecimento da hipotensão ortostática, que pode ser tão acentuada que determine total incapacidade do paciente (10% na série de Kyle e Bayrd). Na pele podem ser encontrados nódulos ou pápulas e deposição de substância amilóide nos vasos dérmicos. O envolvimento de estruturas periarticulares pode determinar quadros semelhantes aos da artrite reumatóide ou quadros monoarticulares atípicos (Vertzman). A deposição no tubo digestivo pode determinar fenômenos musculares de disfagia, como o autor teve oportunidade de observar em um caso, e menos freqüentemente obstruções ou disabsorção.

O diagnóstico é baseado na demonstração da substância amilóide com suas propriedades tintoriais próprias. O método diagnóstico mais eficiente é a execução de uma biópsia retal, como o que se obtém uma alta porcentagem de diagnósticos positivos. Para que a biópsia seja eficiente é necessário que a mesma contenha um fragmento da submucosa (Kyle). Outras biópsias podem ser efe-

tuadas conforme o caso: fígado, rim ou medula óssea. Esta última pode revelar a presença de substância amiloide em cerca de 40% dos casos, quando efetuada com agulha apropriada e enviada à histopatologia.

Curso, prognóstico e tratamento — a sobrevivência dos pacientes com amiloidose primária foi de cerca de 15 meses na série de Kyle e Bayrd; nos pacientes com mieloma, foi de apenas 4 meses. A insuficiência cardíaca irreversível foi a causa mais comum do óbito. O tratamento dos pacientes com amiloidose não é satisfatório. Não há prova bastante de que o tratamento efetuado nos portadores de mieloma, com alcoilantes, seja benéfico para os pacientes com amiloidose primária, em que pese os pontos comuns entre as duas entidades.

Outras formas de amiloidose

As amiloidoses secundárias e familiares devem-se à deposição tecidual de substâncias de naturezas diferentes da imunoglobulina. São encontradas com relativa frequência nos portadores de artrite reumatóide, bronquiectasias e tuberculose pulmonar. Muitas outras causas foram descritas, porém são menos frequentes. Foram observados casos em que houve regressão da condição após erradicação da causa desencadeante.

Gamopatia monoclonal benigna

Este termo foi cunhado para designar as imunoglobulinopatias encontradas em geral em indivíduos idosos, cuja investigação não demonstra a existência de um processo citoproliferativo como agente causal. (Waldenström). A característica fundamental é a estabilidade do quadro protéico. Sua incidência na população acima de 70 anos tem sido estimada em 3%. Os achados habituais são de uma concentração de proteína monoclonal em geral abaixo de 2,0 gr, sem anemia, com medula óssea com menos de 5% de células plasmáticas e radiologia sem lesões osteolíticas. Na urina

não é encontrada proteinúria de Bence Jones. É importante o reconhecimento desta entidade, pois a mesma não deve ser confundida com as condições malignas que necessitam de tratamento citotático. Segundo Ritzmann e cols. sua eclosão se deve a uma resposta imune parcial, ao contrário das formas malignas, que representariam uma resposta completa inteiramente desinibida do linfócito B, submetidas a genes controladores diferentes.

Referências bibliográficas

Imunoglobulinas — Mielomas múltiplo

- Alexanian, R., Bersagel, D.E. e al: Melphalan therapy for plasma cell myeloma. *Blood* 31: 10, 1968.
- Azar, H.A. e Potter, M.: Multiple Myeloma and Related Disorder. Hagerstown Md.: Harper & Dow, 1973.
- Bartels, E.D. et al: Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Med. Scand.* 150: 297, 1954.
- Bergsagel, D.E.: Treatment of plasma cell myeloma with cytotoxic agents. *Arch. Int. Med.* 135: 172, 1975.
- Cohen, A.S.: Amyloidosis. *N. Engl. J. Med.* 277: 522; 574; 628. 1967.
- Costa, G. et al: Melphalan and prednisone: an effective combination for the treatment of multiple myeloma. *Am. Jour. Med.* 54: 589, 1973.
- Dartnall, J.A., Mundy, G.R. e Baikie, A.G.: Cytogenetic studies in myeloma. *Blood* 42: 229, 1973.
- DeFrongo, R.A. et al: Acute renal failure in multiple myeloma. *Medicine* 54: 209, 1975.
- Dmochowski, L.: Current status of the relationship of viruses to leukemia, lymphoma and solid tumors. In: *Leukemia-Lymphoma (A collection of papers presented at the Fourteenth Annual Clinical Conference on Cancer, 1969, at The University of Texas MD Anderson Hospital and Tumour Institute at Houston). Year Book Pub. Chicago 1970. Pg. 37.*
- Edwards, G.A. e Zawadzki, Z.A.: Extraosseous lesion in plasma cell myeloma. A report of six cases. *Am. J. Med.* 43: 194, 1967.
- Fahey, J.L. e McKelvey, E.M.: Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates. *J. Immunol.* 94: 84, 1965.
- Gabriel, S.: Multiple myeloma presenting as pulmonary infiltration. *Dis. Chest.* 47: 123, 1965.
- Galton, D.A.G.: Myelomatosis. In: Hoff-

- brand, A.V. e Lewis, S.H. (eds.): *Tutorials in postgraduate medicine: Haematology*. Heinemann Medical Books ed. London, 1972. Pg. 515.
- Ham, T.H.: A syllabus of laboratory examinations in clinical diagnosis. Harvard University Press. Massachusetts. 1952.
 - Glenner, G.G., Terry, W.D. e Serky, C.: Amyloidosis: Its nature and pathogenesis. *Semin. Hematol.* 12: 65, 1973.
 - Grabar, P. e Burtin, P.: *Analyse immunoelectrophorétique: ses applications aux liquides biologiques humain*. Masson & Cie. Paris. 1960.
 - Hobbs, J.R.: Growth rates and responses to treatment in human myelomatosis. *Brit. J. Haemat.* 16: 607, 1969.
 - Hobbs, J.R.: Immunochemical classes of myelomatosis. *Brit. J. Haemat.* 16: 599, 1969.
 - Hobbs, J.R.: The immunoglobulins and their abnormalities. In: Hardisty, R.M. e Weatherall, D.J.: *Blood and its disorders*. Blackwell Scientific Pub. Oxford, 1974. Pg. 1319.
 - Hobbs, J.R.: Monitoring myelomatosis. *Arch. Int. Med.* 135: 125, 1975.
 - Kopp, W.L., Beirne, G.J. e Burns, R.O.: Hyperviscosity syndrome in multiple myeloma. *Amer. J. Med.* 43: 141, 1967.
 - Kyle, R.A.: Multiple Myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin. Proc.* 50: 29, 1975.
 - Kyle, R.A., Pierre, R.V. e Bayrd, E.D.: Multiple myeloma and acute leukemia associated with alkylating agents. *Arch. Int. Med.* 135: 185, 1975.
 - Lee, B.J., Sahakian, G., Clarkson, B. Krakoff: Combination chemotherapy of multiple myeloma with Alkeran, Cytosan, vincristine, prednisone and BCNU. *Cancer* 33: 533, 1974.
 - Maldonado, J.E., Kyle, R.A., et al: Meningeal myeloma. *Arch. Int. Med.* 126: 660, 1970.
 - Medical Research Council: Myeloma Workshop. *Brit. Med. Journal* May, 8, pg. 319-328, 1971.
 - Morgan, C., Jr. e Hammack, W.J.: Intravenous urography in multiple myeloma. *N. Engl. J. Med.* 275: 77, 1966.
 - Moschella, S.L. Plane xanthomatosis associated with myelomatosis. *Arch. Dermatol.* 101: 683, 1970.
 - Osserman, E.F. e Mehdi, F.: Plasma cell myeloma. In: *Hematology*. Williams, W.J. et al. eds. McGraw Hill Book Co. New York, 1972.
 - Patterson, R. et al.: Comparative cellular and immunochemical studies of two cases of pyroglobulinemia. *Am. J. Med.* 44: 147, 1968.
 - Pereira, J.M. et al.: Imunoglobulinopatias: mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenström. *B. Inst. Ets. Hematol. Arthur de Siqueira Cavalcanti* 1: 4, 1971.
 - Pereira, J.M.: Gamopatia monoclonal. *R. Med. Est. Guanab.* 37: 330, 1970.
 - Perkins, H.A. et al.: Hemostatic defects in dysproteinemias. *Blood*, 35: 695, 1970.
 - Perry, M.C. e Kyle, R.A.: The clinical significance of Bence Jones proteinuria. *Mayo Clinic. Proc.* 50: 234, 1975.
 - Porter, D.D., Dizon, F.J. e Larsen, A.E.: The development of a myelomalike condition in mink with Aleutian disease. *Blood* 25: 736, 1965.
 - Salmon, S.E.: Immunoglobulin synthesis and tumor kinetics of multiple myeloma. *Semin. Hemat.* 10: 135, 1973.
 - Seligmann, M.: Immunochemical, clinical and pathological features of alpha-chain disease. *Arch. Int. Med.* 135: 78, 1975.
 - Silverstein, A. e Doniger, D.E.: Neurologic complications of myelomatosis. *Arch. Neurol.* 9: 534, 1963.
 - Southwest Oncology Group: Remission maintenance therapy for multiple myeloma. *Arch. Int. Med.* 135, 147, 1975.
 - Stone, M.J. e Freinkel, E.P.: The clinical spectrum of light chain myeloma. *Amer. J. Med.* 58: 601, 1975.
 - Ritzmann, S.E. et al: The Sia englobulin test: a re-evaluation. *J. Lab. Clin. Med.* 73: 698, 1969.
 - Twomey, J.T.: Infections complicating multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. *Arch. Int. Med.* 132: 562, 1973.
 - Undritz, E.: Sandoz: Atlas of Haematology. Sandoz ed. Basle, 1973.
 - Van Oss, C.J.: The immunoglobulins. In: *Principles of Immunology*. Rose, N.R., Milgrom, F. e Van Oss, eds. MacMillan Publishing Co. ed. New York, 1973.
 - Waldenström, J.: Melphalan therapy in myelomatosis. *Brit. Med. Jour.* 1: 859, 1964.
 - Waldenström, J.: Diagnosis and treatment of multiple myeloma. Grune & Stratton ed. New York. 1973.
 - Wegelius, O., Skrifvars, B. e Anderson, L.: Rheumatoid arthritis terminating in plasmacytoma. *Acta med. scand.* 187: 133, 1970.
 - Western Cancer Study Group: Sequential therapy compared with combination therapy in multiple myeloma. *Arch. Int. Med.* 135: 163, 1975.
 - Weiss, H.J. e Kochwa, S.: Antihaemophilic globulin in multiple myeloma and macroglobulinemia. *Brit. J. Haemat.* 14: 205, 1968.
 - Zilnick, A. e Rosenmann, E.: Renal pathologic findings associated with monoclonal gammopathies. *Arch. Int. Med.* 135: 40, 1975.

Doença de Waldenström —
Doenças de cadeias pesadas —
Amiloidose

- Bendit, E.P. e Eriksen, N.: Chemical classes of amyloid substance. *Am. J. Pathol.* 65: 231, 1971.
- Bottura, C. Ferrari, I e Veiga, A.A.: Chromosome abnormalities in Waldenström macroglobulinaemia. *Lancet* 1: 1170, 1961.
- Cohen, A.S.: Amyloidosis. *New Engl. J. Med.* 277: 522, 574 & 628, 1967.
- Duhamel, G.: Histopathologie du ganglion lymphatique. Masson & Cie Paris, 1969.
- Elves, M.W. e Brown, A.K.: Cytogenetic studies in a family with Waldenström macroglobulinaemia. *J. Med. Genetics* 5: 118, 1968.
- Franklin, E.C. μ -Chain disease. *Arch. Intern. Med.* 135: 71, 1975.
- Franklin, E.C.: Immunoglobulin variants in plasma cellular and lymphoid neoplasmas; with special emphasis on the clinical and laboratory features of the heavy chain diseases. *Rev. Bras. Pesq. Med. e Biol.* 8: 315, 1975.
- Glenner, G.G., Terry, W.D. e Íserky, C.: Amyloidosis: its nature and pathogenesis. *Semin. Hematol.* 12: 65, 1973.
- Glenner, G.G. e Terry, W.D.: Characterization of amyloid. *Annu. Rev. Med.* 25: 131, 1974.
- Grey, H.M. e Kohler, P.F.: Cryoimmunoglobulins. *Semin. Hematol.* 10: 87, 1973.
- Hargreaves, A.B., Voloch, A.H., Batista e Silva, C.M., Hargreaves, C.M. e Oliveira, H.P.: Physicochemical properties and aminoacid composition of macroglobulins isolated from two cases of Waldenström macroglobulinemia. In: XIV International Congress of Hematology, Abstracts. São Paulo, 1972. Nº 486.
- Jamse, T.N.: Pathology of the cardiac conduction system in amyloidosis. *Ann. Int. Med.* 65: 28, 1966.
- Kyle, R.A. e Bayrd, E.D.: Monoclonal gammopathies. In: Linman, J.W. (ed.) Hematology. Macmillan Publishing Co. New York, 1975.
- McCallister, B.D. et al: Primary Macroglobulinemia: review with report on thirty-one cases and notes on the value of continuous chlorambucil therapy. *Amer. J. Med.* 43: 394, 1967.
- Morel-Maroger, L. et al: Pathology of the kidney in Waldenström macroglobulinaemia: study of sixteen cases. *N. Engl. J. Med.* 283: 123, 1970.
- Osserman, E.F., Takatsuki, K. e Tala, N.: The pathogenesis of "amyloidosis". *Semin. Hematol.* 1: 3, 1964.
- Ritzmann, S.E. et al: Idiopathic (asymptomatic) monoclonal gammopathies. *Arch. Int. Med.* 135: 95, 1975.
- Seligmann, M. et al: Alpha-Chain disease: A new immunoglobulin abnormality. *Science* 162: 1396, 1968.
- Seligmann, M.: Immunochemical, clinical and pathological features of α -chain disease. *Arch. nt. Med.* 135: 78, 1975.
- Vertzman, L.: comunicação pessoal.
- Waldenström, J.: Incipient myelomatosis or "essential" hyperglobulinemia with fibrogenopenia: A new syndrome? *Acta Med. Scand.* 117: 216, 1944.
- Waldenström, J.: Diagnosis and treatment of multiple myeloma. Grune & Stratton ed. New York, 1973.

Plancha XX - A

Mieloma múltiplo

Figura 1 — Aspecto de esfregaço do sangue periférico em caso de mieloma. Vêem-se os extensos "rouleaux" eritrocitários.

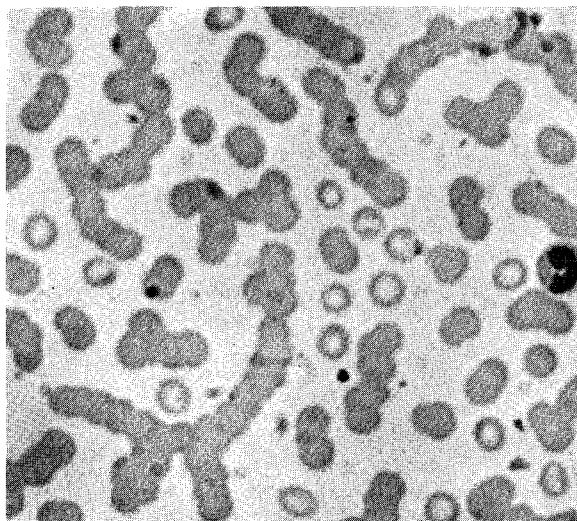
Figura 2 — Medula óssea em caso de mieloma múltiplo: presença de plasmócitos e plasmoblasto dismórficos; vê-se uma célula binucleada. Citoplasma dos plasmócitos de aspecto finamente esponjoso. Os eritrócitos visíveis formam "rouleaux".

Figura 3 — Aspecto da fita (acetato de celulose) e da curva, de forma acuminada — eletroforese das

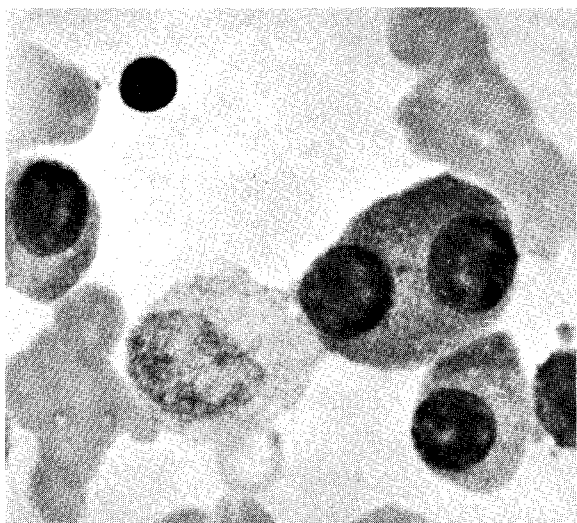
proteínas séricas de um caso de mieloma múltiplo IgG, cuja concentração foi de 4.200 mg, determinada por imunodifusão radial.

Figura 4 — Histopatologia renal de mieloma excretor de proteínas de Bence Jones. Presença de dilatação tubular com material espessado; atrofia e fibrose; alterações regressivas glomerulares. (Coloração HE).

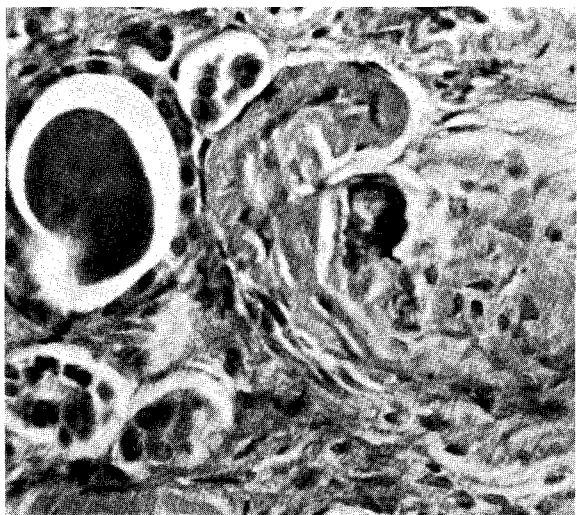
Figura 5 — Detalhe em maior aumento da figura anterior.



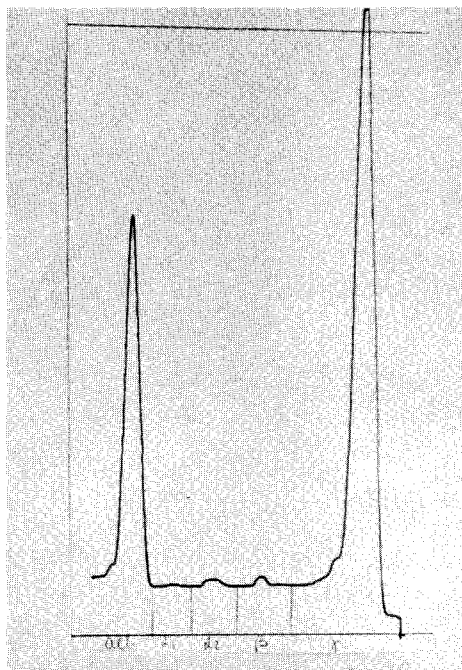
1



2



5



Caso RGC — Mieloma IgG —
 Eletroforese: Albumina, 4,92
 Globulinas: α^1 0,36 α^2 0,60 β 0,84 γ 5,28

Dosagem das imunoglobulinas:
 IgG 4,200mg IgA 23mg IgM 18mg

3



4

Plancha XX - B
Mieloma Múltiplo -
Aspectos radiológicos

Figura 1 — Presença de múltiplas lesões líticas de aspecto geóide na calota craneana e na mandíbula.

Figura 2 — Extrema desmineralização do esqueleto com largas áreas de osteólise.

Figura 4 — Aspecto do gradil costal do mesmo caso, com as múltiplas lesões osteolíticas, as quais transformam o gradil costal num fino rendado.

Figura 3 — Costela com lesão osteolítica de aspecto insuflado.

Figura 5 — Húmero com uma lesão osteolítica sim-

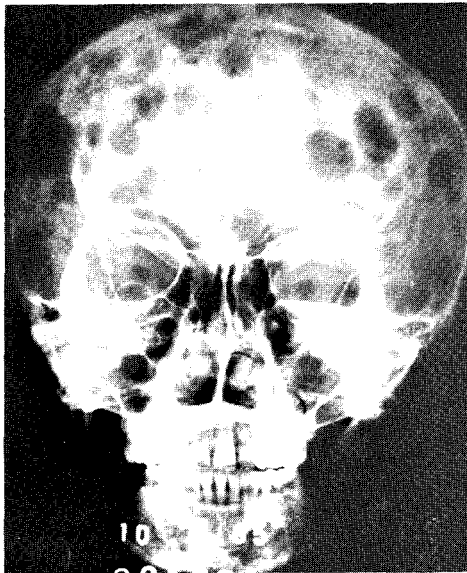
ples, do tipo "saca bocado" (superior) e outra (inferior) com aspecto insuflado.

Figura 6 — Lesão osteolítica de aspecto insuflado no peróneo.

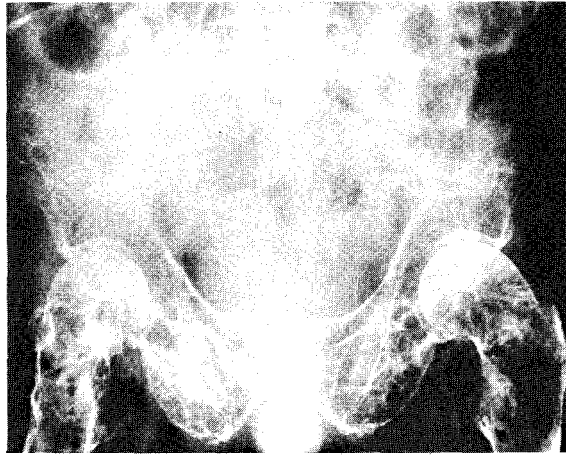
Figura 7 — Coluna lombar com intensa osteoporose, sem lesões líticas e colapsos vertebrais.

Figura 8 — Radiografia de peça de necrópsia do mesmo caso da figura 2: vê-se a destruição da estrutura trabecular óssea pelo crescimento do tumor.

461 (XX) As imunoglobulinopatias monoclonais
Mieloma múltiplo - Doença de
Waldenström - Doenças de cadeias
pesadas - Amiloidose



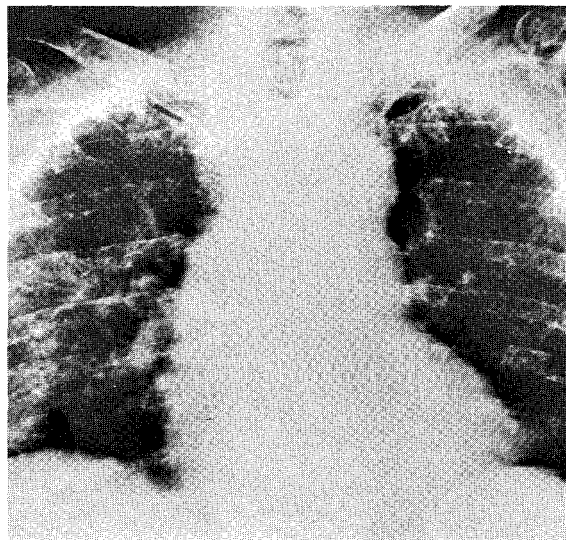
1



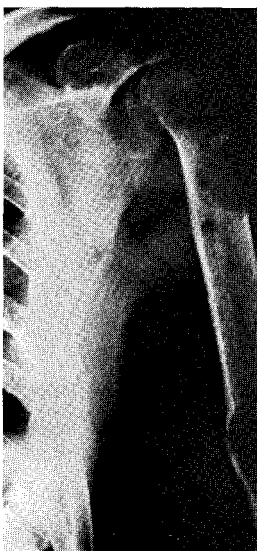
2



3



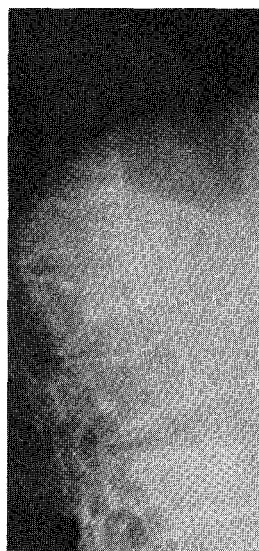
4



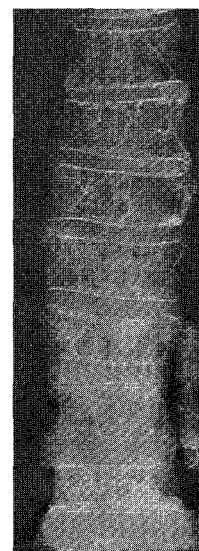
5



6



7



8

Plancha XX - C

Doença de Waldenström

Imunodifusão radial em placa com soro anti-IgM de caso de doença de Waldenström. No círculo menor, superior um caso com 80 mg de IgM; no círculo inferior outro caso com 250 mg de IgM; o círculo central não pode ser dosado, dado o diâmetro do círculo, que se vê muito tenuamente (apontado pela seta). Diluído 10 vezes e refeito o teste deu a cifra de 6040 mg de IgM (mesmo paciente da eletroforese da figura 3).

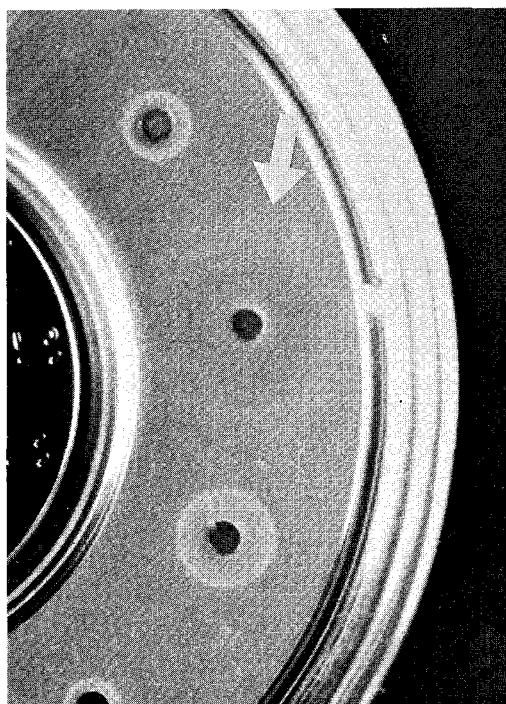
Figura 2 — Teste de Sia positivo em caso de doen-

ça de Waldenström.

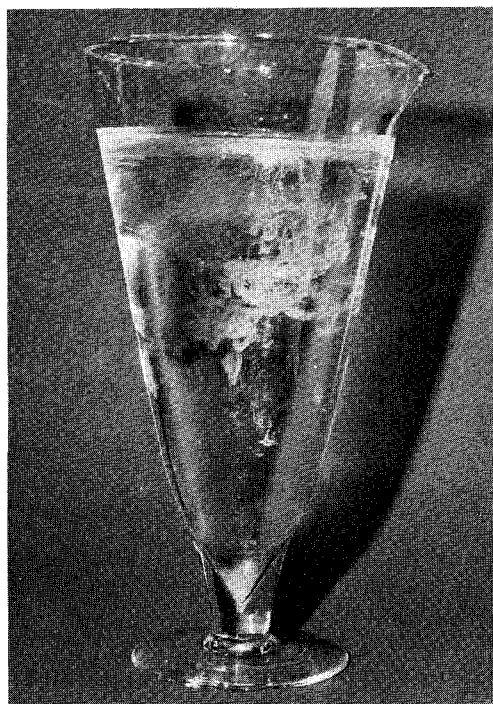
Figura 4 — Aspecto do traçado eletroforético — a proteína IgM monoclonal, com perfil acuminado, apresenta deslocamento gama.

Figura 4 — Perfil em ultra-centralização analítica de IgM com coeficiente de sedimentação de 17 S — caso do autor, estudado no Instituto de Biofísica da Universidade do Brasil pelo Prof. Alberto B. Hargreaves.

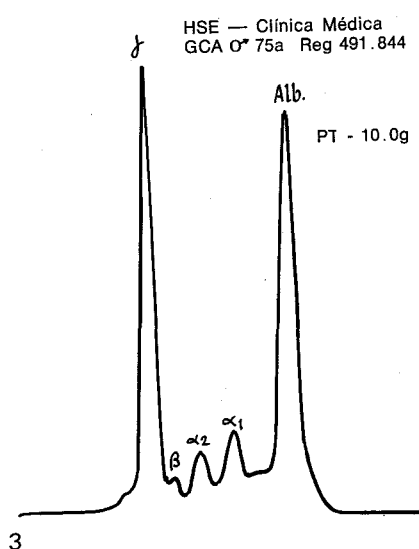
463 (XX) As imunoglobulinopatias monoclonais
Mieloma múltiplo - Doença de
Waldenström - Doenças de cadeias
pesadas - Amiloidose



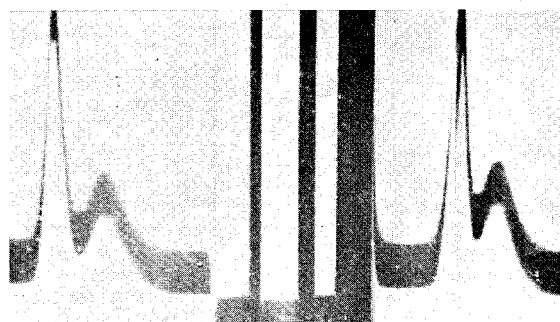
1



2



3



4

Plancha XX - D
Doença de Waldenström
Histopatologia de ganglio linfático

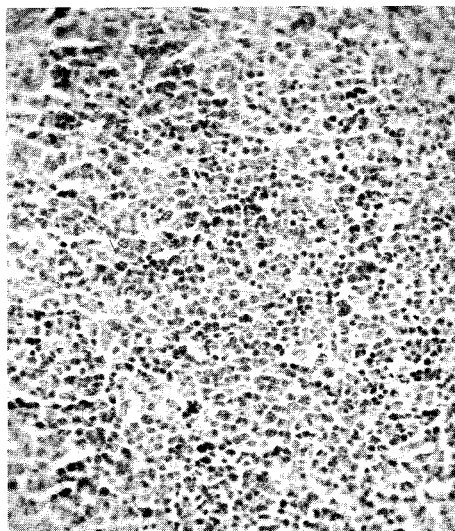
Figura 1 — O gânglio demonstra uma proliferação linfocitária difusa, substituindo a citoarquitetura ganglionar (ob. 10 — oc. 10 — col. HE).

Figura 2 — Pormenor da figura anterior, no qual se evidencia a presença de linfócitos bem diferenciados, cujos núcleos são escuros ao par de células de núcleos maiores e de rede cromática mais

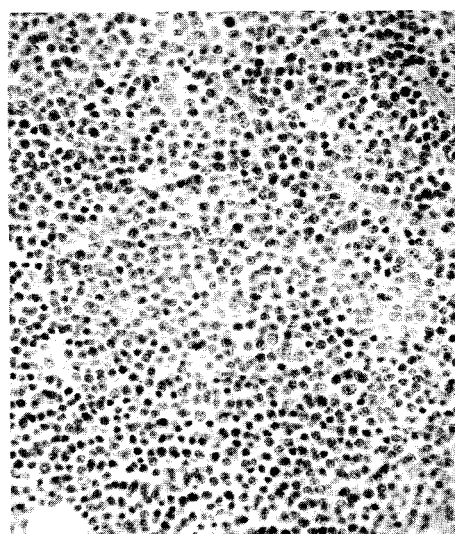
delicada, algumas exibindo nucleolos (ob. 20 — oc. 10 — col. HE).

Figura 3 — "Imprint" do mesmo material: presença de dualidade celular: uma população de linfócitos pequenos e bem diferenciados ao lado de células linfo-plasmocitóides ("imunoblastos") (ob. 50 HI — oc. 10 — col. MGG).

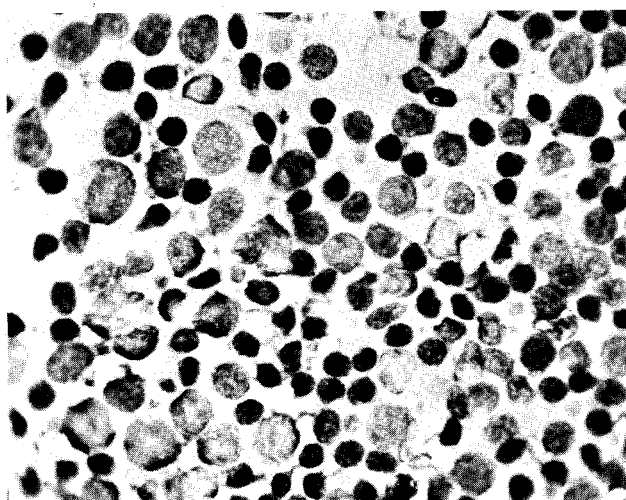
465 (XX) As imunoglobulinopatias monoclonais
Mieloma múltiplo - Doença de
Waldenström - Doenças de cadeias
pesadas - Amiloidose



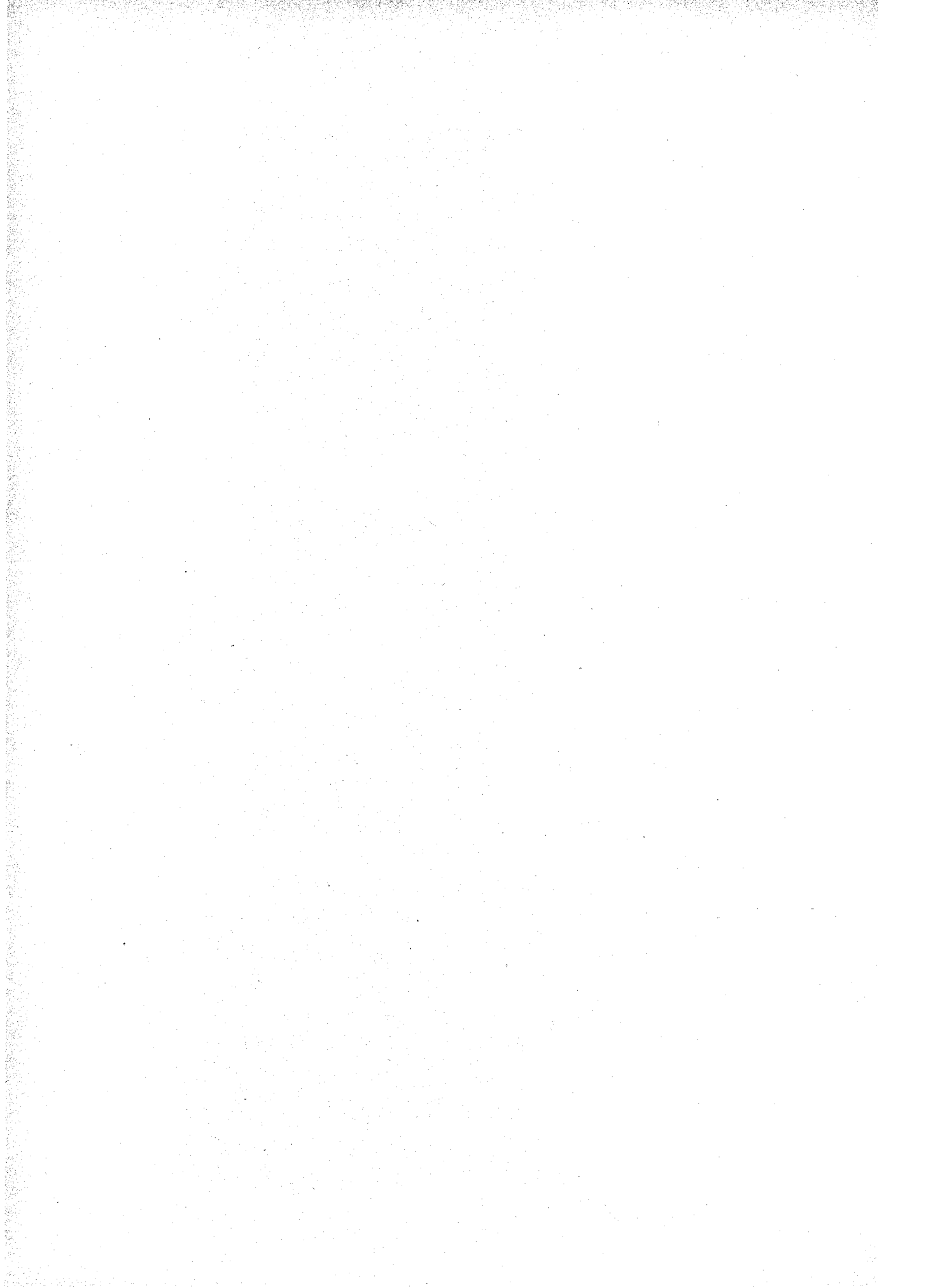
1



2



3



Capítulo XXI

A hemostasia primária - As púrpuras

Introdução

A complexidade cada vez maior do sistema circulatório dos organismos multicelulares foi acompanhada pelo desenvolvimento simultâneo de um mecanismo destinado a impedir a perda do líquido que circula sob pressão. Este mecanismo constitui um dos mais importantes componentes da homeostasia e vai encontrar sua mais completa e complexa expressão nos mamíferos superiores, sendo denominado sistema hemostático, ou mais simplesmente, hemostasia. São partes integrantes deste sistema os próprios vasos sanguíneos, representados pelos seus menores componentes, as arteríolas e os capilares, os elementos figurados do sangue circulante denominados plaquetas e, finalmente, as substâncias existentes no plasma em estado inativo, os assim chamados fatores pró-coagulantes. Todo este sistema é ativado ao romper-se um vaso, com extravasamento de sangue. Porém, caracteristicamente, esta ativação é realizada de um modo inteiramente delimitado ao local do trauma, evitando, com isto, por fenômenos he-

mostáticos locais, uma perda maior de sangue. Esta delimitação do fenômeno pressupõe, por sua vez, a existência paralela de todo um outro sistema destinado a prevenir a disseminação do fenômeno hemostático, que poderia levar à solidificação global de todo o sangue circulante. Por conseguinte, da hemostasia são partes integrantes os vasos, as plaquetas, a coagulação do sangue e também um sistema de anticoagulação. Afora tudo isto, também é indispensável a cooperação de um sistema lítico, capaz de eliminar o coágulo formado, o qual não sendo uma estrutura definitiva, deve ser paulatinamente removido e substituído pelo crescimento fibroblástico, ao iniciar-se a cicatrização definitiva do local lesado.

Esta complexidade de eventos ocorridos na hemostasia permite dividi-la de modo didático numa fase inicial, caracterizada pela interação dos vasos com as plaquetas, que constitui o mecanismo de emergência para o tamponamento do local ferido, e que se denomina hemostasia primária, e por uma segunda fase, na qual o mecanismo da coagulação do

sangue vem reforçar o tampão hemostático. A presente exposição será adstrita exclusivamente ao mecanismo da hemostasia primária e suas alterações clínicas mais comuns.

As plaquetas

Fisiopatologia das plaquetas

Produção e sobrevida das plaquetas

Desde os trabalhos originais de Wright, em 1904, sabe-se que as plaquetas são produzidas pela fragmentação do citoplasma do megacariócito. O precursor do megacariócito, o megacarioblasto, provém de uma célula tronco especial. Esta não é reconhecível morfológicamente, mas estudos com timidina tritiada demonstram a existência de um "pool" destes elementos. O megacariócito amadurece através de um processo de replicação nuclear endomitótica, aumentando o volume citoplasmático à medida que duplica o número dos núcleos. Na medula normal, 65% dos megacariócitos contêm 8 núcleos diplóides, 25% apresentam 16 núcleos e 10% dispõem de apenas 4 núcleos. A maturação megacariocítica é observada morfológicamente pelo aparecimento de grânulos citoplasmáticos: na medula óssea normal 25% dos megacariócitos não possuem grânulos, outros 25% são apenas parcialmente granulados e 50% exibem um citoplasma inteiramente granuloso (Harker). A produção de plaquetas vista por microscopia eletrônica, revela inicialmente no citoplasma do megacariócito a formação de microvesículas, seguida por membranas de demarcação das plaquetas. Há finalmente fragmentação do citoplasma, sendo o resto nuclear imediatamente captado pelos macrófagos medulares.

As plaquetas circulam como discos citoplásmicos (Harker), na concentração de 250.000 por microlitro \pm 40.000, com um volume médio em torno de $10 \mu^3$. Têm uma sobrevida de 9,5 dias \pm 0,6. Num indivíduo normal dois terços das plaquetas encontram-se em circulação e um terço encontra-se dentro do baço, constituindo um "pool" esplênico que

mantém intercâmbio contínuo com as plaquetas que se encontram em circulação. O desaparecimento linear das plaquetas é demonstrado quando sua sobrevida é estudada com ^{51}Cr . Neste método as plaquetas são removidas, marcadas com radiocromo e auto-infundidas. Este desaparecimento linear comprova que a sobrevida plaquetária é determinada principalmente pelo exclusivo envelhecimento das plaquetas que se encontram em circulação e não por sua utilização na manutenção de uma atividade hemostática contínua, como já foi proposto.

A contagem plaquetária dividida pela sobrevida das plaquetas fornece a renovação plaquetária diária ("turnover", ritmo de renovação). Este traduz a chamada trombocitopoiese eficaz, ou seja, o número real de plaquetas produzidas pela medula óssea que entra em circulação, que é de cerca de 35.000 por microlitro por dia. Quando os megacariócitos apresentam defeitos de maturação ou são destruídos dentro da própria medula óssea, surge uma discrepância entre a massa megacariocítica e a produção plaquetária. Ocorre nestes casos uma trombocitopoiese ineficaz: os megacariócitos, embora numerosos, produzem plaquetas de modo deficiente. Para esta avaliação é necessário fazer uma estimativa correta da massa megacariocítica medular, o que só é possível efetuando uma biópsia da medula óssea (Harker).

A ativação da trombocitopoiese é provavelmente comandada por um fator plasmático denominado trombopoietina, assim como a eritropoiese é regulada pela eritropoietina. Entretanto ainda não foi possível isolar esta substância, da qual foi possível obter apenas evidências indiretas de sua existência.

Estrutura e metabolismo das plaquetas

Um novo conceito da anatomia plaquetária, baseado em considerações funcionais, emergiu das investigações com microscopia eletrônica. (Fig. 21.1). São três os mecanismos básicos que dirigem as atividades das plaquetas na hemostasia: 1) *adesão e agregação*; 2) *contra-*

ção; 3) secreção. A *zona sol-gel* é composta de vários elementos fibrosos, constituindo o sistema citoesquelético da plaqueta. A *zona das organelas* compreende os elementos de depósito e os metabólicos. Os grânulos e corpos densos são as organelas de depósito; a mitocôndria e o glicogênio são as partículas ligadas aos processos metabólicos. O *sistema canalicular* das plaquetas é extremamente interessante. Os canais do sistema canalicular aberto comunicam-se diretamente com o plasma circundante. Estes canais aumentam enormemente a área da plaqueta exposta aos agentes que desencadeiam a agregação e constituem a rota para a saída das organelas de depósito durante a reação de liberação ("release reaction").

As plaquetas metabolizam glicose por via aeróbia-anaeróbia. A glicose é preferencialmente consumida através do ciclo glicolítico, mas a oxidação fosforilativa, cujo consumo de glicose é de apenas 20%, fornece a maior quantidade de

ADP plaquetário. Todas as funções plaquetárias são altamente dependentes de uma contínua síntese de ADP. O consumo de ADP é muito acentuado, tanto na reação de liberação como na de agregação. Os nucleotídeos da adenina encontram-se em dois compartimentos independentes: um metabólico e um de depósito. O ADP liberado durante a reação de liberação plaquetária pertence ao compartimento de depósito.

A plaqueta também contém ATP, o qual é necessário para manter a integridade celular, para fixar 5-hidroxitriptamina, para impedir a aderência de uma plaqueta às outras, sendo também essencial para a retração do coágulo. A trombostenina é uma proteína contrátil com atividade ATPase. As plaquetas contêm também fibrinogênio e existem adsorvidas à sua superfície um certo número de proteínas, inclusive alguns fatores de coagulação, formando a chamada atmosfera plaquetária, de Roskan.

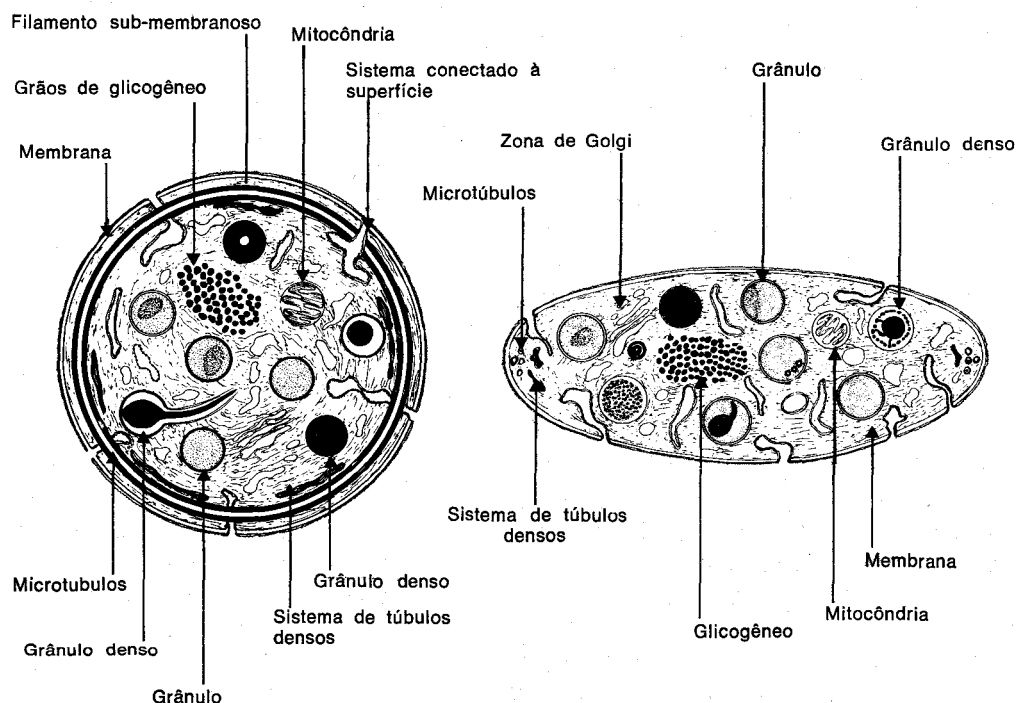


Figura 21.1 — Ultra-estrutura esquemática de um corte de plaqueta (forma de disco). Após a ativação a plaqueta toma uma forma alongada (Segundo J. White).

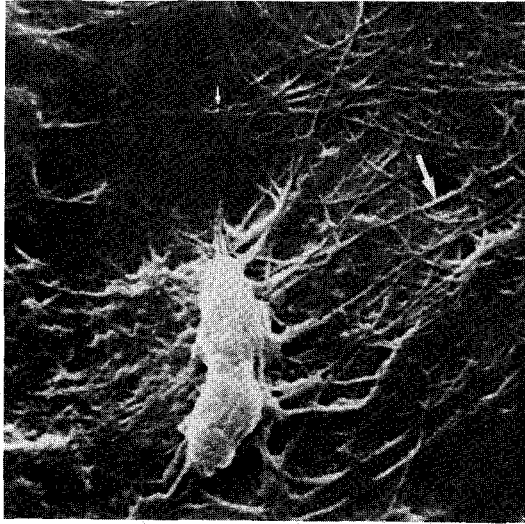


Figura 21.2 — Microfotografia obtida com microscópio de varredura; vêem-se as plaquetas aderindo entre si e ao endotélio vascular que foi previamente lesado com EDTA. Preparação de aorta abdominal de cobaia. 3400 x (Preparado original do Dr. E. David Dahar, efetuado na Universidade Federal do Rio de Janeiro).

Funções das plaquetas

Funções relacionadas com a proteção do endotélio — As plaquetas têm uma importante função de manter íntegras as paredes vasculares, possivelmente através da formação de tampões plaquetários, e também penetrando no citoplasma das células endoteliais vasculares, conforme foi demonstrado por microscopia eletrônica. É possível que sejam essenciais para a nutrição do endotélio.

Relação com a coagulação do sangue — Além de outras funções menos conhecidas, as plaquetas, após a reação de agregação, expõem em suas superfícies o fator-3 plaquetário, agente co-responsável pelo desencadeamento do mecanismo intrínseco da coagulação.

Função fagocitária — As plaquetas têm a propriedade de aderir a uma série de elementos vivos ou inanimados, como por exemplo bactérias, esporos de cogumelos, vírus, complexos antígeno-anticorpos, torotraste, ferritina, etc.

Adesão plaquetária — As plaquetas têm a propriedade única de aderir aos tecidos subendoteliais quando ocorre uma perda de continuidade no endotélio vascular, como pode ser demonstrado por microscopia eletrônica. (Fig. 21.2). Esta pro-

priedade é fundamental para o desencadeamento do tampão hemostático. Para que haja este fenômeno é absolutamente essencial que haja exposição das fibras do colágeno.

In vitro a adesividade plaquetária poderia ser medida através do método de Hellem e Salzman, no qual as plaquetas são contadas antes e depois de passarem por uma coluna cheia de esferas de vidro. A interpretação do método tem sido objeto de controvérsias e além disso sua padronização oferece dificuldades.

Agregação plaquetária — As plaquetas que aderem ao colágeno liberam ADP ("release reaction"), além de outros produtos plaquetários. Este fenômeno leva à modificação da forma das plaquetas que, de discos lisos, transformam-se em esferas com espículas. Esta modificação de forma, expõe o fator plaquetário 3, que desencadeia a via intrínseca da coagulação, como será visto no próximo capítulo. A estas plaquetas de forma alterada vão agregar-se novas plaquetas, que procedem do sangue circulante. Estas, por sua vez, também liberam ADP. Por este processo forma-se o agregado irreversível de plaquetas, denominado *tampão hemostático plaquetário* (Fig. 21.3). A formação deste tampão requer, pois, um estímulo (lesão vascular com exposição de colágeno), que é captado

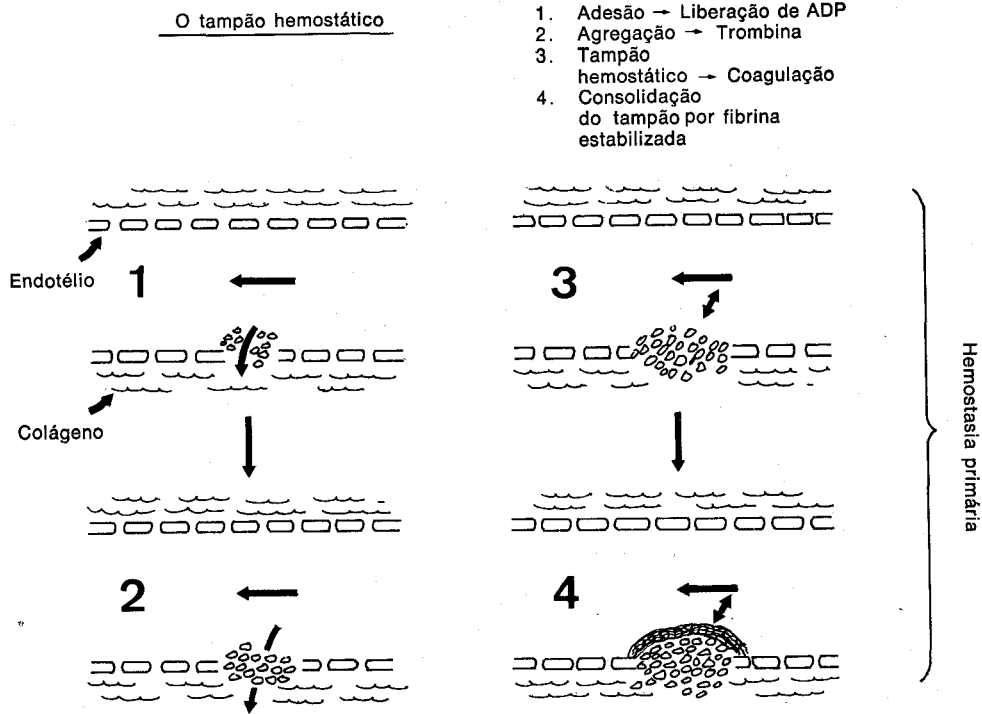


Figura 21.3 — O tampão hemostático.

pelas primeiras plaquetas e transmitido a um número progressivamente maior de plaquetas, num sistema de amplificação que culmina na obtenção de uma barreira mecânica que impede a perda do sangue para os espaços perivasculares (Fig. 21.4).

O crescimento deste tampão depende da reação de liberação plaquetária, que é um processo que consome energia para liberar os grânulos plaquetários na atmosfera plaquetária. É uma reação muito semelhante à atividade secretora de outras células do organismo. Numa primeira fase da reação de liberação são secretadas aminas vasoativas: ADP, catecolaminas, 5-hidroxitriptamina. Estas aminas procedem dos grânulos densos. (Fig. 21.1) Posteriormente são secretados o fibrinogênio plaquetário e o conteúdo lisossomal, caso o estímulo tenha sido bastante intenso.

Não se dispõe de um método para estudar exclusivamente a *agregação plaquetária in vivo*. Por isto o processo é

estudado *in vitro* em condições não fisiológicas, utilizando uma suspensão de plaquetas em seu próprio plasma citratado. Estas são submetidas a agentes que determinam a sua agregação. Durante a reação, o tubo que as contém é colocado em um fotocolorímetro ligado a um "plotter": à medida que se processa a agregação plaquetária torna-se menor a turvação do plasma, passando maior quantidade de luz através do sistema. O fenômeno é registrado pelo "plotter", obtendo-se a curva característica.

Importantes conclusões foram fornecidas com esta técnica: 1º) a agregação é reversível quando se utiliza pequenas quantidades de ADP — 2º) aumentando a concentração de ADP, acima de um limite crítico, surge a agregação irreversível, com a liberação de ADP das próprias plaquetas, aminas vaso-ativas e perda dos grânulos densos plaquetários — 3º) Além do ADP, vários agentes são capazes de induzir a agregação plaquetária: colágeno, a prostaglandina E2, complexos antígeno-anticorpos, fibrina

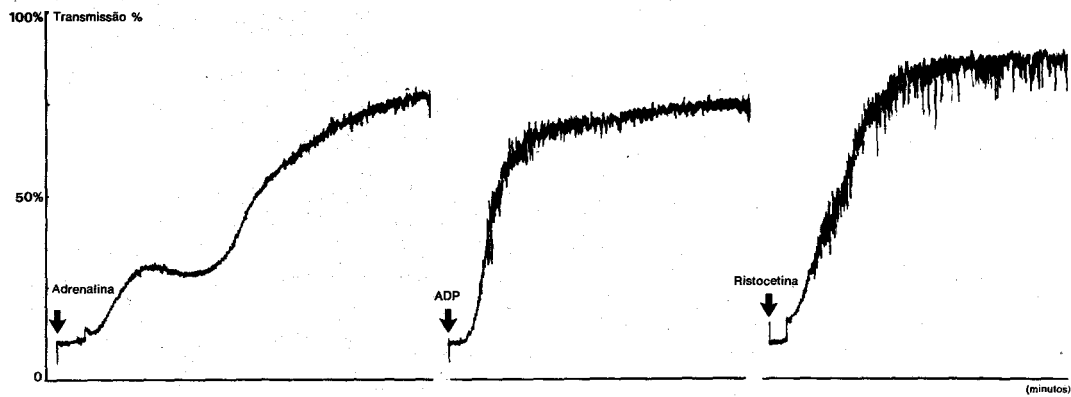


Figura 21.4 — Curva de agregação plaquetária obtida em agregômetro. Nas ordenadas, transmitância por cento (100% no topo da escala). Nas abcissas: tempo em minutos (total — 4 minutos). Agregação com ADP, epinefrina e ristocetina. Curva 1 em duas ondas distintas — a primeira deve-se ao agente indutor, havendo logo após uma desagregação parcial, que se reflete no montante intermediário que se nota na curva. Logo após segue-se a agregação definitiva, a qual se deve à liberação do ADP plaquetário, constituindo a chamada agregação irreversível. Traçados efetuados pela Dra. Cecília Azevedo.

polimerizada, epinefrina e serotonina, enzimas proteolíticas como a trombina, a tripsina e extratos de venenos de serpentes, íons fortemente carregados de cargas positivas como a polilisina e o antibiótico ristocetina. Este foi abandonado na prática clínica pela frequência com que provocava púrpuras trombocitopênicas. Alguns fatores plasmáticos parecem também essenciais para a agregação plaquetária, mas o seu modo de ação é ainda obscuro. Por outro lado, a agregação pode ser inibida por vários agentes farmacológicos, dos quais o mais potente é a prostaglandina E_1 . Salzman e colaboradores verificaram, em 1972, que muitas substâncias que promovem a agregação diminuem o nível do AMP cíclico, e que a prostaglandina E_1 aumenta o nível do AMP cíclico. A aspirina e outros anti-inflamatórios não esteróides, como as butazonas, os compostos pirimido-pirimidina e as fenotiazinas, também são inibidores mais ou menos potentes da agregação plaquetária, provocando uma “paralisia” das plaquetas. É provável que a ação destes agentes tenha correlação com sua interferência na formação de prostaglandina E_2 .

Menção especial deve ser feita aos trabalhos de Howard e Firkin, que, em 1971, relataram a capacidade da *ristocetina* de agregar as plaquetas. Estes autores demonstraram que um fator indis-

tingüível do Fator VIII é indispensável para esta ação da ristocetina. Este Fator VIII é semelhante ao Fator VIII propriamente dito, mas não apresenta atividade pró-coagulante. Sua identificação é somente possível por método imunológico, utilizando um soro anti-Fator VIII, sendo por isto denominado “Fator VIII antígeno”. Por este método foi possível verificar que os pacientes hemofílicos possuem um nível elevado deste Fator VIII imunologicamente detectável, mas inerte como pró-coagulante. Entretanto, o plasma hemofílico promove agregação plaquetária com a ristocetina, demonstrando como este Fator VIII antígeno é ativo nesta fase da hemostasia. O mesmo fenômeno foi demonstrado em relação à agregação induzida por fibrinogênio bovino (Bithel): só há agregação com este agente na presença do Fator VIII antígeno. Como será discutido, a condição com deficit importante, tanto do Fator VIII pró-coagulante como do Fator VIII antígeno, é a doença de Von Willebrand. Já em outra condição trombopática, a síndrome de Bernard-Soulier, em que os testes com a ristocetina e o fibrinogênio de boi (ver Tabela) não determinam agregação plaquetária, parece se filiar a um outro mecanismo: a falta de um local para a interação do Fator VIII antígeno.

Perturbações da hemostasia primária devidas às plaquetas - Estados purpúricos

Estas condições traduzem-se clinicamente pela formação de petéquias e sufusões, as quais nada mais são do que a coalescência de múltiplas petéquias e, obviamente, pelo aparecimento de sangramentos, tanto em locais de traumas, como de modo aparentemente espontâneo. O exame laboratorial fundamentalmente alterado nestas condições é o tempo de sangramento, método que avalia essencialmente a eficiência da hemostasia primária.

As púrpuras plaquetárias podem ser classificadas em dois grandes grupos: as púrpuras devidas a um número insuficiente de plaquetas em circulação, denominadas púrpuras trombocitopênicas e as púrpuras devidas a um defeito, congênito ou adquirido, das próprias plaquetas.

Trombocitopenias

Surge trombocitopenia no sangue periférico quando a destruição, utilização ou seqüestração das plaquetas excede à capacidade medular de produzir novas plaquetas. Outra causa, de natureza iatrogênica, seria a substituição do sangue no decurso de hemorragias exfoliativas, ou em transfusões de substituição por um sangue conservado não mais contendo plaquetas viáveis. As causas de trombocitopenias encontram-se expostas na Tabela 21.1.

As manifestações purpúricas e hemorrágicas, estas de natureza aparentemente espontânea, podem ocorrer quando a cifra plaquetária desce a 80.000 por mm³. Existe entretanto um fator individual muito importante, sendo possível observar pacientes sem manifestações purpúricas com contagens tão baixas como 20.000 plaquetas. Nesta variação concorre muito o estado de integridade do

Tabela XXI-1

A) — Por disfunção plaquetária:	B) — Por deficiência numérica plaquetária:
<p>I — GENÉTICA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tromboastenia (doença de Glazmann) Doenças de depósito (ADP) Doença de von Willebrand Doença de Bernard-Soulier Outras condições 	<p>I — TRANSTORNOS NA PRODUÇÃO:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) — HIPO-MEGACARIOCÍTICAS <ul style="list-style-type: none"> Aplasias medulares Infiltrações, carcinomas) b) — TROMBOCITOPOIESE INEFICAZ <ul style="list-style-type: none"> Na deficiência de B12 Na deficiência de folatos Trombocitopenia familiar Outras condições
<p>II — ADQUIRIDAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) — IATROGÊNICAS: <ul style="list-style-type: none"> Dextran Acido acetilsalicílico Antiinflamatórios Derivados da primidina Antibióticos (ristocetina) Anti-histamínicos Psicotrópicos b) — ASSOCIADOS A OUTRAS CONDIÇÕES: <ul style="list-style-type: none"> Uremia Gamopatias Hepatopatias Leucemias Coagulação intravascular 	<p>II — DISTRIBUIÇÃO ANOMAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> Esplenomegalias <p>III — DESTRUIÇÃO EXCESSIVA:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) — POR CONSUMO <ul style="list-style-type: none"> Superfície vascular alterada (vasculites, próteses, síndrome hemolítico-urêmica, púrpura trombótica trombocitopênica) Coagulação intravascular disseminada b) — IMUNOLÓGICAS <ul style="list-style-type: none"> Medicamentos Isoanticorpos: materno-fetal transfusões Auto-anticorpos: idiopático, colagenoses, linfomas

endotélio vascular. O exemplo mais característico desta eventualidade é a trombocitopenia observada no decurso de anemia aplástica. Os portadores desta condição não sangram por vezes com cifras extremamente baixas de plaquetas. Basta, no entanto, surgir uma infecção intercorrente para surgirem fenómenos purpúricos graves. O inverso é observado durante a terapêutica com glicocorticóides, que oferecem uma proteção importante ao endotélio vascular. Além disto, há observações que demonstram que, além do simples número, o tipo de plaquetas existente num indivíduo trombocitopênico é igualmente importante: Karpatkin e cols. demonstraram que as plaquetas jovens são mais competentes que as senescentes. Por isto os indivíduos que apresentam trombocitopenia por hiperdestruição teriam menos fenómenos hemorrágicos, para o mesmo nível plaquetário, que os portadores de insuficiência medular.

I — Trombocitopenias por transtornos na produção de plaquetas

Estas condições devem-se basicamente a um problema medular, anatómico ou funcional, dos megacariócitos. Por isto são também denominadas "trombocitopenias centrais", em contraposição às púrpuras trombocitopênicas dependentes de uma excessiva destruição ou consumo das plaquetas, que são denominadas "periféricas". A forma central, devida à pobreza ou inexistência da matriz megacariocítica medular, também é denominada hipo ou amegacariocítica.

1) *Formas hipo ou amegacariocíticas* — Estas formas podem ser *congenitas* ou *adquiridas*. As primeiras são muito raras e quase sempre se acompanham de outros defeitos congênitos, como a ausência do rádio (Eisenstein). Por vezes estas formas congênitas de aplasia megacariocítica fazem parte da síndrome de Fanconi. O prognóstico destes casos é extremamente mau e o tratamento inteiramente ineficaz. As *formas adquiridas* são muito mais comuns. Podem ser

divididas em dois grupos principais: 1º) as formas aplásticas da trombocitopenia, que por sua vez podem ser eletivas, isto é, caracterizadas por uma aplasia seletiva megacariocítica, ou fazerem parte de um quadro aplástico global da medula óssea, sendo esta última eventualidade a mais comum; 2º) as formas secundárias à infiltração da medula óssea por células neoplásicas, cujo exemplo mais freqüente é a leucemia aguda, que representa, mesmo, a causa mais freqüente de púrpura amegacariocítica vista em clínica.

Do exposto, vê-se que nestes casos a trombocitopenia representa apenas uma faceta de uma doença medular mais grave, com exceção das raras formas congênitas e das infreqüentes aplasias megacariocíticas seletivas. Portanto a evolução clínica, com todos os seus sinais e cortejos sintomáticos, depende basicamente da causa subjacente, embora, como é óbvio, o estado hemorrágico-purpúrico conseqüente à trombocitopenia represente um dos aspectos mais importantes da síndrome e é com freqüência o determinante do óbito destes pacientes. Da mesma forma o tratamento depende fundamentalmente da possibilidade do controle da doença básica, seja anemia aplástica ou leucemia aguda, por exemplo. A utilização de glicocorticóides é geralmente desapontante no que concerne à púrpura, mas pode oferecer um pequeno efeito inespecífico, possivelmente relacionado com um mecanismo de proteção do endotélio vascular. Mas de qualquer maneira sua ação é nitidamente inferior à observada nas condições trombocitopênicas purpúricas de origem imunológica.

2) *Formas por defeito funcional dos megacariócitos — trombocitopenia ineficaz* — uma parte dos casos devidos à uma deficiência funcional megacariocítica reconhece causa carencial, dependente dos folatos ou da vitamina B12. Nestas situações a trombocitopenia apenas faz parte de uma síndrome mais geral de megaloblastose medular, cuja principal exteriorização é anêmica. Ou-

tros casos são observados em processos dis-hematopoiéticos malignos, como na síndrome de di Guglielmo. Existe uma terceira forma relacionada com a deficiência de estimulação hormonal dos megacariócitos pela "*trombopoietina*", descrita por Schulman e cols., em 1960.

Como foi discutido no tópico anterior, também estas síndromes purpúricas dependem, em sua exteriorização clínica, tratamento e prognóstico, da causa subjacente. Podem ser de correção fácil e definitiva, como no caso da deficiência de folatos ou de vitamina B12, ou podem ser incontrolláveis, como no caso da síndrome de di Guglielmo.

No *alcoolismo* têm sido descritos casos de púrpura trombocitopênica (Cowan) dependente de múltiplos fatores, dentre os quais talvez o mais importante seja um defeito de produção de plaquetas pelos megacariócitos.

II — Trombocitopenias por seqüestração das plaquetas

As plaquetas, ao saírem da medula, vão distribuir-se em um "pool" circulante e em um "pool" esplênico. Este último, em condições normais, representa 1/3 do "pool" circulante. Surgindo esplenomegalia, esta pode captar até 90% das plaquetas circulantes. Este "pool" mantém-se em constante troca com o circulante, como foi provado de modo experimental. E, embora o número total de plaquetas existentes na soma dos "pool" plaquetários circulante e esplênico seja normal, o sangue periférico torna-se trombocitopênico, com seu cortejo de manifestações, pela impossibilidade do organismo de dispor das plaquetas depositadas no baço.

Este mecanismo pode ser observado em qualquer condição que determine uma esplenomegalia de um certo volume: formas congestivas, esclerofibróticas parasitárias, na metaplasia mielóide agnôgena, nas condições mieloproliferáticas e nos linfomas.

Como no caso precedente, o prognóstico e tratamento desta trombocito-

penia depende basicamente da etiopatogenia da esplenomegalia. Se esta pode ser removida facilmente, como no caso das formas esclerofibróticas da esquistossomose, a correção se processa após o ato cirúrgico. Se a remoção do baço não pode ser efetuada por causas várias, ligadas ao período etário e às más condições do paciente, como se observa em alguns casos de linfomas e de metaplasia mielóide agnôgena, a condição praticamente não tem tratamento. A administração de glicocorticóides, visando o seu efeito inespecífico de proteção ao endotélio vascular, revela-se na prática de pouca valia nestes casos, a menos que haja um componente imunológico, como nos linfomas. No caso dos linfomas é essencial também investigar a existência de uma gamopatia associada, que pode ser responsável pela formação de uma atmosfera protéica que envolve a plaqueta e dificulta sua agregação (ver Capítulo XX).

III — Trombocitopenias por excessiva destruição ou utilização das plaquetas

ETIOPATOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO

As plaquetas podem perder-se no decurso de volumoso sangramento, podem ser destruídas por diversos mecanismos de natureza imunológica ou não, ou então serem utilizadas de modo maciço no processo de coagulação intravascular disseminado. Todas estas causas determinam trombocitopenias de origem periférica, ou seja, por excesso de destruição ou consumo, embora haja uma produção normal ou mesmo aumentada.

1º) — *Trombocitopenias secundárias a sangramentos* — As grandes hemorragias podem, por si só, determinar a ocorrência de trombocitopenia, sobretudo se são recidivantes. A capacidade de reposição de plaquetas pela medula óssea é bastante semelhante à da reposição dos eritrócitos, obedecendo a *anemia* e a trombocitopenia ao mesmo mecanismo: perda e reposição medular insuficiente. Entretanto, na prática clínica costuma ocorrer nestes casos também uma trom-

bocitopenia por hemodiluição, pois a reposição transfusional efetuada geralmente só fornece eritrócitos, já que quase sempre se utiliza sangue estocado, sem plaquetas viáveis.

2º) — *Trombocitopenias devido à destruição imunológica das plaquetas* — Estas formas de trombocitopenia podem reconhecer um agente causal ou não. No primeiro caso é denominada *secundária*. No segundo, *idiopática*.

As formas *secundárias* mais frequentemente observadas em clínica são: 1º) *Infecções*, principalmente de natureza viral: mononucleose infecciosa, rubéola, varicela e outras doenças eruptivas, e hepatite infecciosa. Raramente infecções de outra natureza podem determinar manifestações purpúricas trombocitopênicas imunológicas. Habitualmente as infecções bacterianas determinam púrpuras vasculares ou desencadeiam a coagulação intravascular disseminada, com o seu complexo distúrbio da hemostasia, no qual está incluído a a trombocitopenia. 2º) *Medicamentos*: uma extensa lista de medicamentos (Tabela XXI-2) pode determinar manifestações purpúricas do tipo imunológico. Estas não devem ser confundidas com as trombocitopenias tóxicas, descritas no Capítulo XI, devidas à destruição da matriz medular megariocítica. 3º) *Doenças malignas* — as neoplasias do sistema

linfático, imunologicamente competente, podem determinar como manifestações paralelas trombocitopenias imunológicas; 4º) *Colagenoses* — nas ditas colagenoses, muito especialmente no lúpus eritematoso disseminado (Vertzmann e De Paola), ocorrem com frequência trombocitopenias, que por vezes podem atingir níveis purpúricos. 5º) As formas *neo-natal* de trombocitopenia, que reconhecem um mecanismo *iso-imune*. Estes casos foram descritos pela primeira vez por Harrington em 1953 e obedecem a um mecanismo semelhante ao da doença hemolítica iso-imune materno fetal.

Na maioria destes casos, com exceção é óbvio desta última forma iso-imune, não é fácil demonstrar o mecanismo imunológico envolvido na destruição das plaquetas. Apenas nas formas *medicamentosas* foi possível estudar de uma maneira satisfatória o mecanismo da lise imunológica das plaquetas. Nestas condições, logo após a ingestão do medicamento ocorre grave trombocitopenia, que é corrigida à medida que a droga é eliminada do organismo. Os medicamentos mais comuns que determinam esta modalidade de púrpura são a quinina, a quinidina, o Sedormid, as sulfonamidas e a rifampicina. Para detectar a presença de anticorpos nestes casos, pode-se utilizar plaquetas tratadas por enzimas e marcadas com ^{51}Cr : havendo liberação de atividade radioativa nos soros sus-

Tabela XXI-2

Drogas que podem desencadear púrpuras trombocitopênicas imunológicas

Ácido acetil-salicílico
 Alilisoproilacetiluréia (apronal)
 Ácido amino-salicílico (PAS)
 Antazoline
 Cefalotina
 Clorotiazida
 Digitoxina
 Hidroclorotiazida
 Imipramine
 Metil-dopa
 Quinidina
 Quinina
 Rifampicina
 Stibophen

Segundo McVie, JG: Drug induced thrombocytopenia. In: Girdwood, RH: Blood disorders due to drugs and others agents. Excerpta Medica. Amsterdam, 1974. Pg. 187).

peitos, isto implica na existência de lise plaquetária. Outros métodos imunológicos têm sido empregados envolvendo o uso de plaquetas normais, soro do paciente, complemento e o medicamento. Estes trabalhos foram iniciados por Akroyd, que demonstrou o caráter imunológico da púrpura provocada pelo Sedormid.

Dois mecanismos foram propostos para explicar a ocorrência das púrpuras determinadas por medicamentos. O mais provável é que a droga se combine com um componente plasmático, o que provoca o aparecimento de um anticorpo. Este reage com a combinação droga-proteína plasmática e forma um complexo solúvel, que é adsorvido na superfície plaquetária, com a subsequente destruição da plaqueta. Nesta interpretação, a plaqueta age como "espectador inocente", adsorvendo o complexo solúvel de modo não específico. O outro mecanismo postula que a droga combina-se com a proteína da membrana plaquetária formando um hapteno. Este estimula a formação de um anticorpo que reage com o complexo medicamento-plaqueta e determina a destruição plaquetária (Ackroyd, Gynn e cols.).

Em relação à denominada *púrpura trombocitopênica idiopática*, que ocorre sem causa aparente sobretudo na infância, há numerosas provas circunstanciais de que a destruição seja feita por um mecanismo imunológico envolvendo auto-anticorpos. Entretanto, todas as tentativas de demonstrar diretamente a existência destes anticorpos falharam até a presente data. As mais sugestivas provas de que trate de um processo imunológico são: 1º) a transfusão de plasma destes pacientes em indivíduos normais determina uma fugaz e significativa trombocitopenia; 2º) este fator trombocitopênico plasmático é localizado na fração gama e é capaz de atravessar a placenta e determinar uma trombocitopenia neonatal; 3º) é freqüente a associação de púrpura trombocitopênica em quadros mais gerais de auto-agressão, como na síndrome de Evans, na qual ocorre uma púrpura trombocitopênica

e uma anemia hemolítica, esta claramente imunológica, com teste de Coombs direto positivo; 4º) a condição responde aos medicamentos habitualmente utilizados para o controle de condições auto-imunes, ou seja, os glicocorticóides e as drogas imunossupressoras.

3º) — *Trombocitopenia devida a um consumo excessivo de plaquetas* — esta condição reconhece um grupo heterogêneo de causas, quase todas ligadas à presença de superfícies que desencadeiam a adesão plaquetária, como no caso das vasculites o colágeno e na *coagulação intravascular disseminada* a fibrina. As duas condições mais importantes deste grupo são a própria coagulação intravascular disseminada, cuja descrição é efetuada em capítulo à parte (XXIII), e uma doença extremamente rara e obscura, a *púrpura trombótica trombocitopênica*. Esta entidade, descrita por Moschowitz em 1925, caracteriza-se por trombocitopenia, anemia hemolítica, sinais neurológicos flutuantes, febre e disfunção renal. Qualquer destes elementos do quadro clínico pode faltar. Segundo Symmers esta condição não deve ser confundida com a síndrome urêmico-hemolítico, na qual a principal lesão é constituída pelo comprometimento dos eritrócitos ao atravessar capilares anormais. Por isto Symmers condena as designações propostas de "micro-angiopatia trombótica" ou "anemia hemolítica microangiopática trombótica". A púrpura trombótica trombocitopênica continua sendo uma doença de natureza problemática, e as razões porque se formam trombos de plaquetas (que constituem o achado histopatológico essencial da condição) continuam tão obscuras quanto o foram na descrição do primeiro caso. O prognóstico é inevitavelmente fatal e não há um paciente diagnosticado em bases aceitáveis que tenha sobrevivido.

Estudo clínico das púrpuras imunológicas

Aspectos gerais — As púrpuras imunoló-

gicas, tanto secundárias a medicamentos, infecções virais ou idiopáticas, manifestam-se substancialmente da mesma forma. Já as formas sintomáticas a colagenoses ou a linfomas apresentam muitas vezes, além das manifestações purpúricas, o quadro clínico da condição fundamental. Não é entretanto excepcional que estas condições se apresentem inicialmente como exclusivamente trombocitopênicas e os casos evoluam durante um prazo variável, que pode atingir até mesmo mais de um ano como simplesmente purpúricos, até que a doença fundamental se manifeste. Esta situação é vista particularmente no lúpus eritematoso disseminado, que pode passar por púrpura trombocitopênica idiopática responsiva aos glicocorticóides por muito tempo, até que manifestações cutâneas, articulares ou renais demonstrem a verdadeira natureza da doença. O mesmo, embora mais raramente, pode suceder com os linfomas, tendo o autor visto três casos cujas primeiras manifestações foram trombocitopênicas. Ao fim de prazos que variaram de dois meses a dois anos surgiram as manifestações adenomegálicas, tendo as biópsias demonstrado que se tratavam de linfomas linfocíticos. É necessário salientar que em todas estas condições a medula apresentava apenas a hiperplasia megacariocítica própria das púrpuras imunológicas, sem outros achados patológicos.

De tudo isto se depreende uma noção fundamental: a exteriorização das púrpuras trombocitopênicas imunológicas, tanto secundárias a infecções, medicamentos, colagenoses ou linfomas, quanto as formas ditas idiopáticas, apresenta as mesmas manifestações hematológicas. Somente diferem em sua apresentação clínica relacionada com sinais e sintomas próprios das doenças fundamentais, que nem sempre são aparentes. E laboratorialmente somente se distinguem com a realização de exames que demonstrem a colagenose, ou com a feitura de biópsias que demonstrem a presença de linfoma. O mesmo não pode ser dito quanto às formas secundárias às

infecções e aos medicamentos. Quanto às primeiras, algumas infecções podem ser demonstradas pela realização de testes sorológicos, como a mononucleose infecciosa, por exemplo. Isto entretanto não é a regra. Como a púrpura eclode quase sempre *após a infecção*, o único dado que resta ao clínico é mesmo a anamnese, com todas suas deficiências inerentes. O mesmo pode ser dito em relação às púrpuras medicamentosas: embora seja possível através de uma investigação adequada demonstrar a sensibilidade das plaquetas a determinados medicamentos (testes in vivo de readministração de doses mínimas da droga (Shulman), testes cutâneos, testes de transferência passiva e testes laboratoriais de aglutinação, lise, consumo de antiglobulinas e fixação do complemento), estes não revelam um grau de confiabilidade satisfatória ou são perigosos, como os testes in vivo (McVie). Assim, em relação a estas modalidades de púrpura também se fica muito na dependência da anamnese.

A consequência lógica do exposto é que o diagnóstico da *púrpura trombocitopênica idiopática* é feito por exclusão, sendo esta exclusão em grande parte dependente apenas dos dados comemorativos expostos pelo paciente ou pelos seus familiares. Como salienta Baldini, o maior problema concernente à púrpura trombocitopênica idiopática é a falta de um teste que a permita caracterizar. Por isto este pesquisador prefere denominar a condição como "síndrome purpúrica imunológica", de causa conhecida ou não. Na Tabela XXI-3, tomada de Baldini, estão relacionadas as condições que compõem a síndrome. Na Tabela XXI-4 estão relacionadas causas de trombocitopenia que podem simular a púrpura trombocitopênica imunológica, mas cujo mecanismo de trombocitopenia obedece a outras causas.

Como se vê na Tabela XXI-2, as formas ditas idiopáticas de púrpura trombocitopênica, isto é, nas quais a anamnese e os estudos laboratoriais efetuados não puderam demonstrar uma causa correlata, podem ser divididas clínica-

A síndrome púrpura trombocitopênica imunológica

IDIOPÁTICA	SINTOMÁTICA
Aguda	Induzida por drogas Pós-transfusional
Crônica	Néo-natal isoimune Síndrome de Evans
Recorrente	Lupus eritematoso sistêmico Doenças linfoproliferáticas
	(Seg. Baldini, op. cit.)

mente em dois tipos: *agudas* e *crônicas*. A forma aguda tem um início súbito e geralmente desaparece ou evolui para o óbito num período de três a quatro meses. A forma crônica tem em geral um início insidioso e pode persistir por me-

ses e anos. É possível que estas duas formas reflitam mecanismos patogênicos diversos. Por exemplo, os anticorpos antiplaquetas são encontrados em 65% ou mais das formas crônicas e praticamente inexistem nas formas agudas (Linman).

Tabela XXI-4

Condições que podem simular o quadro da PTI

Por trombocitopoiese ineficaz	Por destruição não imunológica das plaquetas
Anemia perniciosa Hemoglobinúria paroxística noturna Pré-leucemia Síndrome de DiGuglielmo	Septicemia Coagulação intravascular disseminada Trombocitólise microangiopática Púrpura trombótica trombocitopênica Administração de ristocetina (*) Síndrome do baço volumoso ("hiper-esplenismo") Defeitos intracorpúsculares das plaquetas

(*) Este antibiótico foi retirado do comércio por determinar trombocitopenias graves.
(Seg. Baldini, op. cit., modificado)

Manifestações clínicas — a púrpura trombocitopênica imunológica (PTI) afeta todas idades e sexos. É no entanto mais comum nas crianças e nos jovens, especialmente do sexo feminino. A púrpura pode surgir de modo súbito ou gradual. Quase sempre nas crianças tem tendência a ter um início explosivo, precedido por uma semana ou pouco mais de uma doença infecciosa aguda (rubéola, varicela, sarampo ou outra doença eruptiva ou uma simples infecção das vias aéreas superiores). O quadro clínico reflete tanto a intensidade da tromboci-

topenia como o sítio afetado pelo sangramento. Por isto a gravidade das manifestações é muito variável de um caso para outro.

A *sintomatologia* da PTI consiste basicamente de manifestações hemorrágicas ou purpúricas, sendo estas últimas as mais freqüentes. As formas mais comuns de sangramento são a epistaxe, a gengivorragia, (Plancha XXI-1) os sangramentos genitais na mulher, a hematúria e a melena. Entretanto, como é óbvio, nenhum órgão é imune, e as manifestações podem ocorrer no sistema nervoso cen-

tral, com as graves conseqüências inerentes. Mas isto não é usual, pelo menos no início do quadro clínico. Se a perda de sangue é volumosa podem surgir sinais de hipovolemia. Por vezes a perda repetida de sangue pode determinar anemia ferropriva.

O *exame físico* revela o aparecimento de manifestações purpúricas constituídas por petéquias e equimoses, estas em geral resultando da fusão das primeiras ou de traumatismos associados, por vezes mínimos. As manifestações, no paciente que deambula, são prevalentes nos membros inferiores, onde também são encontradas as maiores equimoses, provocadas por pequenos esbarrões que o mais das vezes não são notados. No paciente com tosse resultante de infecção respiratória a manifestação prevalente pode ser na face. Ao contrário do hemofílico, as hemartroses são praticamente inexistentes nos pacientes purpúricos. Da mesma forma, não apresentam as hemorragias em "lençol" que acompanham os pacientes portadores de transtornos da coagulação, sejam adquiridos ou congênitos. O baço é raramente palpado. Se presente, é apenas subcostal. O achado de uma esplenomegalia mais evidente aponta para o diagnóstico de púrpura trombocitopênica secundária a linfoma ou colagenose. Da mesma forma não se encontram adenomegalias: o achado destas em associação com a esplenomegalia em paciente purpúrico compõe quadro clínico sugestivo de leucemia aguda ou, mais raramente, de mononucleose infecciosa.

Estudo laboratorial — os portadores de PTI apresentam uma cifra plaquetária baixa e um coágulo irretrátil. O nível de trombocitopenia é variável: nas formas de início insidioso ou de evolução crônica esta cifra se situa em geral em torno de 10 a 30.000 plaquetas. O tempo de sangramento é alongado se efetuado em condições técnicas adequadas. Os demais testes correlacionados com a coagulação são inteiramente normais. O estudo da medula óssea revela uma hi-

perplasia megacariocítica marcada: examinando a medula com uma objetiva de 20 x e uma ocular de 10 x encontram-se vários megacariócitos no campo. (Plancha XXI-2) Os megacariócitos são anormais ou há prevalência de formas semimaturas, o que fez com que os hematologistas pioneiros, dispondo unicamente dos achados morfológicos, levantassem a suspeita da existência de um defeito celular ("megacariócitos não funcionantes"). Na realidade o estudo trombocinético demonstrou haver uma exaltação da trombocitopoiese, a qual procura compensar a excessiva destruição de plaquetas. O quadro é semelhante ao verificado na eritropoiese nas anemias hemolíticas com eritropoiese compensadora eficaz. O aspecto alterado de alguns megacariócitos deve-se, possivelmente, à mesma ação dos anticorpos que afetaram as plaquetas no sangue periférico. Ao par da hiperplasia megacariocítica não é incomum a existência de uma hiperplasia eritropoiética, associada à perda sangüínea de alguns pacientes. Achado também comum no exame da medula óssea destes pacientes é a presença de uma eosinofilia, que às vezes não tem correspondência no sangue periférico. Os antigos autores consideravam este dado como de bom prognóstico, fato que não tem sido estudado de modo adequado ultimamente.

Tem sido descrito (Oski e cols.) o aumento da fosfatase ácida no soro nos casos de trombocitopenia auto-imune. Possivelmente isto refletiria uma destruição exagerada de plaquetas, as quais contêm uma cifra elevada do enzima. O achado de uma fosfatase ácida baixa em pacientes trombocitopênicos apontaria para o diagnóstico de deficiência de produção de plaquetas ao invés de excesso de destruição.

O estudo imunológico destes pacientes demonstra, nos casos crônicos, a presença de aglutininas plaquetárias em 65% dos casos (Verrastro). As técnicas habitualmente empregadas incluem o teste de aglutinação das plaquetas e o teste de consumo de antiglobulinas (Lawler). Estas técnicas demonstram a presença de um mecanismo imunológico

na maioria dos casos de púrpura crônica. Entretanto, apresentam dificuldades técnicas que fazem a porcentagem de positividade variar de um laboratório para outro. Por tudo isto o seu valor clínico é ainda muito limitado.

O estudo histopatológico do baço em pacientes esplenectomizados não demonstrou a existência de qualquer achado específico. Pôde, é bem verdade, em alguns casos demonstrar a verdadeira natureza de uma forma até então considerada idiopática, situação que pode ocorrer principalmente no lúpus eritematoso sistêmico.

Diagnóstico — o diagnóstico da PTI depende: 1) da demonstração de uma trombocitopenia com um número aumentado de megacariócitos na medula óssea; 2) da demonstração da existência de causas que determinem uma trombocitopenia imunológica. Sendo possível demonstrar estas causas, o caso será considerado como de púrpura trombocitopênica imunológica secundária (lupus, linfoma, medicamentos, infecções, etc. Não sendo possível demonstrar o agente desencadeante, o caso será considerado como de "púrpura trombocitopênica imunológica idiopática".

Tratamento e evolução — a PTI, sobretudo na sua forma idiopática, é caracterizada por remissões espontâneas e recaídas. Estas podem ser determinadas por infecções intercorrentes, mas na maioria dos casos ocorrem sem uma razão aparente. Por isto é difícil definir uma evolução típica. De um modo geral o paciente evolui para a recuperação em prazos variáveis, porém as recaídas ocorrem de modo quase que habitual. Na criança, de um modo geral, a doença é auto-limitada e tende a desaparecer espontaneamente. Já nos adultos oferece uma evolução mais protraída e exige intervenção terapêutica. As estatísticas concernente à duração da entidade e à sua gravidade são as mais variáveis possíveis. A morte pode ocorrer por hemorragia do sistema nervoso central, porém é excepcional. O autor, em toda sua ex-

periência no Hospital dos Servidores do Estado e na sua clínica particular, somente teve um caso de óbito num período de 21 anos. O tratamento é baseado fundamentalmente em duas medidas: os glicocorticóides e a esplenectomia. Há uma diferença de comportamento fundamental entre as crianças e os adultos. Por isto serão abordados de modo independente.

Púrpura trombocitopênica idiopática nos adultos — em primeiro lugar, sempre que se faz o diagnóstico de PTI idiopática nos adultos isto não quer dizer que se deva tratá-la. Num indivíduo com escassas manifestações purpúricas e sem qualquer sangramento o corticóide não precisa ser administrado, mesmo que as contagens de plaquetas sejam baixas. Se o paciente é francamente purpúrico, e muito especialmente se apresenta manifestações purpúricas no fundo de olho ou apresenta sangramento, o tratamento deve ser iniciado. Como se vê, esta é uma decisão eminentemente clínica e não deve ser baseada na contagem de plaquetas, por si só um índice infiel da gravidade do caso. Há uma grande disparidade de manifestações purpúricas de um caso para outro, com cifras plaquetárias semelhantes. Este fato, de observações clínicas quotidiana, é até hoje mal explicado pelas teorias vigentes sobre a hemostasia. Talvez só tenha encontrado algum apoio experimental nos trabalhos pioneiros de Cruz.

Decidido o tratamento, este deve ser efetuado com prednisona na dose de 60 mg por dia (Thompson e cols.). Aproximadamente na metade dos casos as plaquetas retornam ao normal ou a níveis subnormais e o sangramento cessa. (Figura 21.5) O prazo desta resposta é muito variável. Os demais pacientes apresentam respostas que podem variar de sub-ótima à nula. Mas a maioria apresenta um certo grau de resposta clínica, mesmo que o número de plaquetas pouco tenha variado. Nos casos muito graves, em que após alguns dias não há qualquer resposta clínica ou laboratorial à administração destas doses, pode-se ensaiar a administração de doses maciças

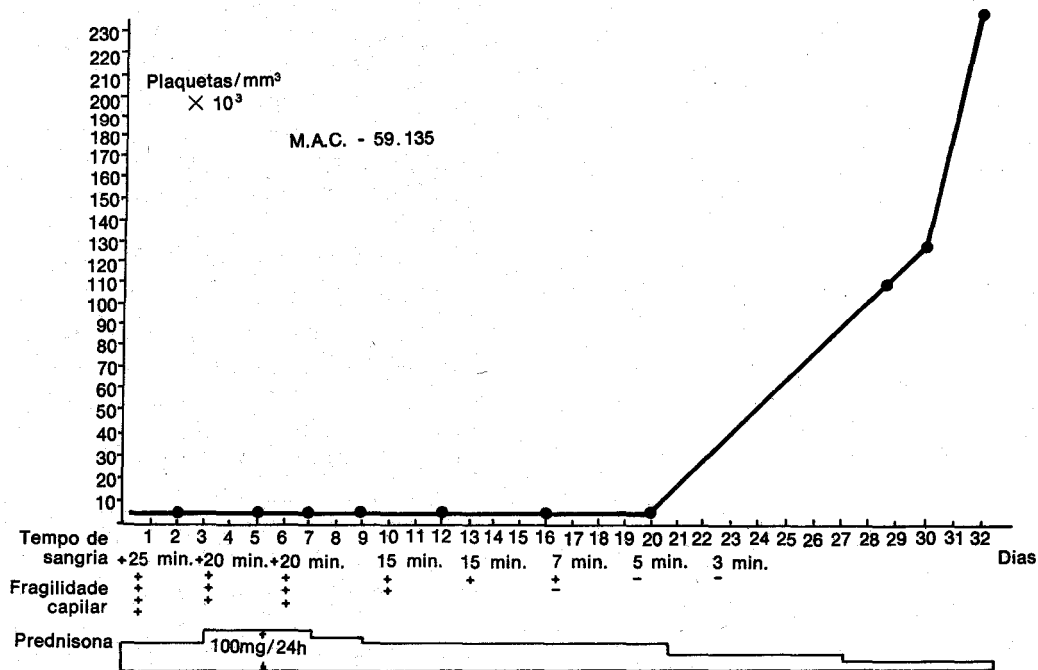


Figura 21.5 — Evolução de púrpura trombocitopênica aguda medicada com 100 mg de prednisona inicialmente. Verifica-se desaparecimento dos fenômenos hemorrágicos, com correção do tempo de sangramento de mais de 25 minutos para 3 minutos e desaparecimento da fragilidade capilar, antes de se ter processado o aumento do número de plaquetas, que se iniciou no 21º dia, já com a paciente clinicamente assintomática. A hemorragia gengival da paciente pode ser vista na Plancha XXI fig. 1. A paciente tinha recebido uma injeção intramuscular de peptona "para desensibilizar a asma"; 25 dias após recebeu a 2ª dose, na véspera do episódio trombocitopênico agudo.

de 200 mg de prednisona, que apresentou alguns benefícios em alguns casos resistentes a doses convencionais (Weiberger e Suhrlund). Entretanto estas doses devem ser administradas com grande cautela, sobretudo colocando o paciente em dieta de úlcera com alcalinizantes e com cuidadosa reposição hidrossalina. Na experiência limitada do autor, este tipo de conduta tem sido pouco gratificante. O mecanismo pelo qual os corticóides exercem seus efeitos benéficos na PTI é obscuro. Possivelmente são relacionados com uma interferência na reação antígeno-anticorpo e a conseqüente seqüestração esplênica, com uma diminuição de síntese de anticorpos e, finalmente, com uma ação mal definida mas real sobre o endotélio vascular (McMillan e cols.). Na figura 21.5 pode ser vista a resposta de uma púrpura trombocitopênica imunológica desencadeada por injeção intramuscular de peptona (para

tratamento de asma atópica?), em que foi possível diferenciar nitidamente o efeito da prednisona sobre o vaso e sobre as plaquetas: a púrpura cedeu, com normalização da fragilidade capilar e do tempo de sangramento, embora as plaquetas só viessem a corrigir muito depois, no 21º dia de evolução, quando a paciente já se encontrava inteiramente assintomática.

Quando os pacientes respondem de modo ótimo ao tratamento a dose deve ser diminuída e o medicamento interrompido em prazo curto. Infelizmente, entretanto, a maioria das séries demonstram que apenas 10 a 15% dos adultos portadores de PTI idiopática ficam em remissão permanente após o tratamento. Sobretudo os pacientes que exigiram doses elevadas recaem quase que imediatamente após a interrupção da medicação. Nestes casos o corticóide deve ser

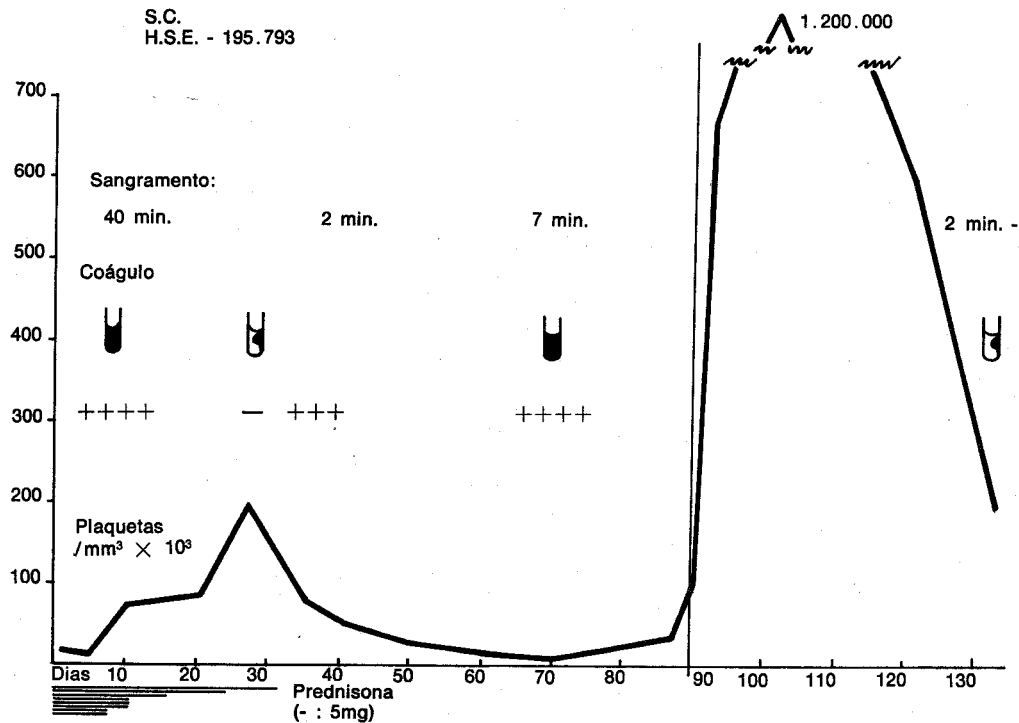


Figura 21.6 — Evolução de púrpura trombocitopênica — a paciente acompanhada há mais de 6 meses, recidivou novamente após tratamento com prednisona. A esplenectomia determinou uma trombocitose pós-operatória de 1.200.000, que caiu depois para níveis normais e correção definitiva do quadro trombocitopênico.

readministrado e retirado de modo mais gradual. Se o paciente novamente cai, há indicação formal para a esplenectomia. Não há qualquer razão para manter-se um paciente em tratamento em prazos longos com corticóides, já que a maioria dos pacientes responde de modo adequado à esplenectomia. Na maioria dos casos há uma ascensão das plaquetas em 24 a 48 horas depois da operação, que atinge o seu máximo ao fim de 7 a 10 dias (quando o perigo de trombose pós-operatória pode ser controlado com a administração de aspirina) e retorna ao normal ao fim de algumas semanas ou meses. Cerca de 80% dos pacientes são beneficiados pela esplenectomia indicada corretamente (Thompson e cols.). Os pacientes que não respondem constituem um problema para o hematologista. De qualquer forma, as crises quase sempre se tornam mais facilmente controláveis com corticóides após a es-

plenectomia. Estes pacientes devem ensaiar tratamento imunossupressor (Dameshek). Uma série de agentes têm sido utilizados, com algum sucesso. O mais empregado tem sido a azotioprina em doses de 50 a 200 mg por dia, sempre controlando a possibilidade de efeito mielotóxico. Alguns autores dão preferência à ciclofosfamida (Laros e Penner).

Púrpura trombocitopênica idiopática na infância — o tratamento da PTI idiopática na infância apresenta aspectos muito peculiares. A maioria dos pacientes tem uma doença de curso agudo e auto-limitado, que desaparece ao fim de alguns dias ou semanas. O sangramento em geral só se apresenta nos primeiros dias. Mais de 80% das crianças apenas acompanhadas entram em remissão (Lo e cols.), se não espontânea, induzidas por cursos rápidos de corticóides. Por isto a esplenectomia deve

ser adiada, e sua indicação efetuada após cerca de 6 meses de acompanhamento, a menos que a gravidade do caso indique uma conduta mais agressiva. Os corticóides têm uma importância fundamental no manuseio desta condição na infância. Devem ser administrados em doses de 1 a 3 mg por kg de peso corporal por dia, raramente mais. O paciente geralmente entra em remissão após alguns dias ou semanas. A droga deve ser então diminuída de modo muito gradual, até sua completa interrupção. Havendo recaída, deve novamente ser readministrada, fazendo tentativas subseqüentes até atingir o prazo estipulado, quando então deve ser indicada a cirurgia, para a qual serão encaminhados apenas um número reduzido de pacientes, pois a maioria teve sua doença controlada pelo medicamento. São cerca de 20% as crianças que apresentam após o quadro agudo inicial a tendência a esta evolução crônica da doença, compondo o quadro clássico descrito por Werlhoff, com indicação formal para a cirurgia. (Fig. 21.6) Apenas um pequeno número de casos não responde à esplenectomia, tornando-se formas de controle clínico difícil. Nestes casos está indicado o tratamento imunossupressor, com azotioquina ou ciclofosfamida (Lo e cols.).

A transfusão de plaquetas pode representar uma medida heróica na presença de hemorragia que afete o sistema nervoso central ou ameace de outra qualquer maneira a vida do paciente. Ao contrário dos adultos (quase sempre portadores de aglutininas plaquetárias), as crianças não apresentam uma reatividade plaquetária imunológica. Por isto beneficiam-se muito com a transfusão de um volume apreciável de plaquetas. Considera-se como necessária a administração de uma "unidade de plaquetas" para cada 6 kg de peso corporal, para controlar as manifestações purpúricas num paciente gravemente trombocitopênico. Por "unidade" entende-se a quantidade de plaquetas obtidas de 500 ml de sangue total. O método tem efeito fugaz, mas positivo, e permite que outras me-

didias, como a corticoterapia, controlem o caso. Se possível a transfusão deve proceder de um irmão do paciente, tão histocompatível quanto possível. Se for necessário repeti-la, deve tanto quanto possível ser utilizado o mesmo doador. Nestes casos é essencial a utilização de um separador de plaquetas contínuo, como o fabricado pela Aminco, infelizmente dificilmente disponível em nosso meio.

Trombocitopatias

Nestas condições estão incluídas as doenças que se caracterizam por manifestações purpúricas devidas a um defeito herdado ou adquirido das plaquetas.

Condições com defeitos hereditários das plaquetas: De acordo com Deyken, estas condições podem ser classificadas em cinco grupos. O primeiro, a doença de Von Willebrand, não é na verdade uma doença da própria plaqueta, mas, como já foi dito, trata-se de um defeito basicamente plasmático, a deficiência do Fator VIII, tanto pro-coagulante como antígeno, que interfere na agregação primária da plaqueta. Devido a esta deficiência de agregação, a condição comporta-se como uma púrpura, com manifestações clínicas exteriorizadas por petéquias, equimoses e sangramentos, estes representados sobretudo por epistaxes e meno-metrorragias. Os testes de laboratório demonstram aumento do tempo de sangramento, número de plaquetas normais, com coágulo retrátil, tempo parcial de tromboplastina elevado, e diminuição do título de Fator VIII. Os testes de agregação plaquetária demonstram uma resposta normal ao ADP, ao colágeno e ao fibrinogênio bovino (porque este é contaminado com Fator VIII antígeno). A resposta à ristocetina é variável, dependendo do título de Fator VIII antígeno do caso estudado: se for acima de 15% haverá uma agregação positiva (Deykin), embora deficiente. Abaixo desta cifra, o teste é negativo. (Howard e cols., 1973).

No segundo grupo encontra-se a *doença de Glanzmann*, extremamente rara. Clinicamente, caracteriza-se por uma púrpura geralmente grave, que sur-

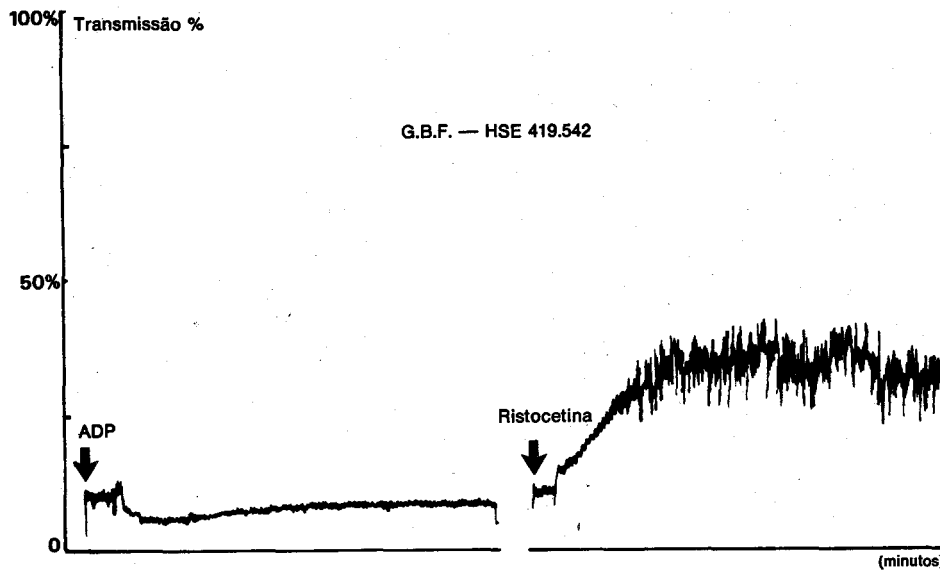


Figura 21.7 — Agregação plaquetária em caso de tromboastenia (doença de Glanzman) com ADP e com ristocetina (nula com ADP). O mesmo sucede com adrenalina. A paciente, portadora de grave púrpura, apresenta número de plaquetas normal, com coágulo irretrátil. O quadro não responde a qualquer medicamento e hemorragias graves, com risco de vida, têm sido controladas com transfusão de plaquetas. Traçados efetuados no Centro de Hematologia Sta. Catarina pela Dra. Cecília Azevedo em paciente do autor.

ge desde o nascimento. Os testes laboratoriais demonstram um tempo de sangramento elevado, com número de plaquetas normais. As plaquetas são em geral de morfologia normal e apresentam-se livres nos esfregaços. O coágulo é, quase sempre, irretrátil. Caracteristicamente esta condição não apresenta agregação plaquetária com ADP, epinefrina ou colágeno. A agregação é positiva com ristocetina. (Figura 21.7)

O *terceiro grupo* inclui uma outra condição rara, a *síndrome de Bernard-Soulier*, descrita em 1948. Também apresenta-se com grave síndrome hemorrágica. O estudo laboratorial demonstra tempo de sangramento elevado. As plaquetas, geralmente em número reduzido, são muito volumosas e pálidas. O estudo de agregação demonstra uma agregação normal com ADP, colágeno e epinefrina, e negativa com fibrinogênio bovino e ristocetina.

Numa *quarta categoria* estão incluídas as denominadas *doenças de depósito das plaquetas*: são casos em que foi

possível demonstrar a existência de disfunção plaquetária com deficiência de depósitos de ADP e de serotonina. Isto pode ser demonstrado tanto por microscopia eletrônica quanto pela dosagem destes nucleotídeos.

Uma *quinta categoria* seria constituída por condições caracterizadas pela *incapacidade da plaqueta de liberar seus nucleotídeos*: seriam condições em que haveria uma verdadeira “*paralisia*” plaquetária. Sua confirmação diagnóstica é difícil: é necessário demonstrar o defeito de agregação na presença de uma quantidade adequada de nucleotídeos. Possivelmente trata-se de uma condição muito comum, sub-clínica (Deykin) que possivelmente seria facilmente agravada com a utilização de drogas que deprimem a reação de liberação plaquetária, como a *aspirina* por exemplo.

Condições com defeitos adquiridos das plaquetas — as mais importantes são de origem iatrogênica, sobretudo determinadas por anti-inflamatórios. Em mui-

tos casos pode concorrer a existência de uma deficiência prévia, como acabou de ser dito. O melhor teste laboratorial para detectar estas condições é o tempo de sangramento padronizado, efetuado antes e depois da administração de ácido acetil-salicílico.

Outra condição adquirida em que se verifica a existência de comprometimento funcional das plaquetas é a *uremia*. Foi demonstrado nesta condição a existência de um teste de retenção em esferas de vidro anormal e agregação anormal com epinefrina e colágeno. A resposta é normal com concentrações elevadas de ADP.

Finalmente, deve ser referida a existência de *trombocitopatias nas condições mieloproliferativas*, geralmente acompanhadas por um número extremamente elevado de plaquetas. Tanto na policitemia vera, como na metaplasia mielóide agnôgena, quanto na trombocitemia hemorrágica, têm sido descritas anormalidades na hemostasia primária: tempo de sangramento elevado, deficiência da retratibilidade do coágulo, testes de adesão às esferas de vidro deficientes e testes anormais de agregação plaquetária. Tais anormalidades podem ser úteis para distinguir a trombocitose reacional da trombocitemia resultante de condição mieloproliferativa, pois na primeira condição os testes funcionais das plaquetas são inteiramente normais.

Púrpuras vasculares

Embora os vasos desempenhem o mais importante papel na hemostasia, os nossos conhecimentos relativos à sua participação nos estados purpúricos são extremamente deficientes. Os únicos métodos laboratoriais disponíveis para sua avaliação são a prova do laço, método imperfeito por excelência, e a determinação do tempo de sangramento. Da mesma forma os trabalhos experimentais concernentes à participação do vaso na hemostasia são muito escassos. Talvez as metodologias mais importantes aplicadas a estas pesquisas tenham sido desenvolvidas por Roskan, na Bélgica e Walter Cruz, no Brasil. O primeiro utilizou a

microscopia do mesentério de mamíferos de laboratório, nos quais provocava micro-lesões e observava a hemostasia ao microscópio. Já Walter Cruz desenvolveu um método semi-quantitativo. Procedendo à perfusão de patas de cães, determinou o tempo de sangramento normal, em condições de homeostasia o mais próximo possível do normal. Modificando estas condições por meio de perfusões deficientes de certos fatores, como por exemplo as plaquetas, Cruz pôde assim estudar a hemostasia in vivo. Uma de suas mais interessantes conclusões é a demonstração de que a hipóxia determina o prolongamento do tempo de sangramento, fato bem conhecido dos cirurgiões, mas até então não demonstrado experimentalmente.

Serão revistas em seguida, de modo muito sumário, as diferentes condições vasculares responsáveis por estados hemorrágicos.

Telangectasia hemorrágica hereditária (doença de Rendu-Osler) — Esta rara doença hereditária é caracterizada pela presença de dilatações dos vasos, cujas paredes são extremamente delgadas, formando telangectasias em arteríolas e capilares. Estas estruturas, quando feridas, não contraem como os vasos normais, disto resultando um sangramento muito persistente. A condição é transmitida de modo dominante simples e afeta ambos os sexos. Quase sempre obtém-se do paciente uma história familiar bem definida.

As telangectasias são geralmente visíveis na face, lábios conjuntivas e sobretudo na boca. Também são muito comuns nos dedos. Podem também localizar-se em membranas mucosas inacessíveis da árvore brônquica, do tubo digestivo e do aparelho gênito-urinário, determinando manifestações hemorrágicas. Não havendo lesões externas, estas manifestações podem ser de demonstração etiológica extremamente difícil.

O estudo hematológico destes pacientes é essencialmente negativo, a não ser os raros casos que apresentam anemia ferropriva conseqüente a sangramentos excepcionalmente reiterados. As

lesões caracteristicamente desaparecem com a vitropressão, dado o seu caráter vascular. (Plancha XXI, figs. 3 e 4).

O tratamento é basicamente local. Na maioria dos casos a simples compressão interrompe o sangramento. Em casos mais rebeldes é necessário a cauterização. Entretanto, a repetição deste procedimento no nariz pode determinar consequências danosas. Nestes casos é aconselhável a administração de estrógenos para induzir metaplasia da mucosa nasal, o que por vezes traz um grande alívio a estes pacientes.

Púrpura "simplex" — esta condição afeta principalmente as mulheres e caracteriza-se pelo aparecimento de equimoses, sobretudo nos membros inferiores. Em geral as pacientes procuram o médico mais pelo aspecto estético do que propriamente por queixas mais sérias. O exame hematológico é em geral essencialmente negativo. Ao que parece, um número apreciável destes pacientes ingere numerosos comprimidos, muitos com ação desconhecida sobre a hemostasia. A aspirina, considerada inócua até bem poucos anos, deve ser suspensa e por vezes estes pacientes melhoram após a sua interrupção.

Púrpura senil — os pacientes com púrpura senil apresentam lesões em zonas expostas ao sol, como os antebraços, a face e a nuca. As lesões são de cor purpúrea, formando manchas em geral extensas, visíveis sob uma pele francamente atrófica. As manifestações devem-se provavelmente à falta de suporte tecidual aos microvasos e à deficiência da pele senil em promover a remoção macrofágica do sangue extravasado. A condição não tem maior importância do que a puramente estética, e os pacientes devem ser tranqüilizados, pois quase sempre vêm à consulta temendo que manifestações hemorrágicas semelhantes ocorram em tecidos vitais. Como é óbvio, o médico jamais deve usar, ao dirigir-se ao paciente, a expressão "senil".

Síndrome de Ehlers Danlos — nesta condição raríssima há um defeito do tecido

elástico, faltando o necessário suporte à microvasculatura, que tende a romper-se aos mínimos traumatismos.

Púrpura esteróide — A administração de glicocorticóides determina uma síndrome purpúrica muito semelhante à púrpura senil. O mesmo fenômeno é observado por vezes em pacientes com síndrome de Cushing.

Púrpura factícia — são manifestações purpúricas devidas a traumatismos auto-inflingidos por indivíduos psicopáticos ou simuladores.

Púrpura anafilactóide — Esta condição, também denominada eponimicamente púrpura de Henoch-Schönlein, é uma vasculite difusa que se traduz ao nível da pele por manifestações purpúricas de caráter confluyente, tomando o aspecto de pápulas de contornos geográficos. O estudo histo-patológico demonstra a presença de uma vasculite não específica, e a condição é atribuída à hipersensibilidade. Isto é confirmado pela existência de uma reação imune, demonstrada pela técnica de imunofluorescência. Também é muito freqüente a concomitância de condições imunológicas alteradas, exteriorizadas por quadro de artrites e nefrites (Vertzman e De Paola).

Aspectos clínicos: os pacientes em geral são crianças ou jovens, principalmente do sexo feminino. Com freqüência a condição é precedida por um processo infeccioso. Este, muitas vezes, mas não sempre, acomete as vias aéreas superiores e é provocado pelo estreptococos beta-hemolítico. Em outras oportunidades é possível evidenciar como agente desencadeante um medicamento.

As lesões cutâneas são usualmente simétricas e quase sempre predominam nas superfícies estensoras dos braços e das pernas. São menos freqüentes no tronco, mas podem comprometer a face. As lesões no início são habitualmente urticariformes. Posteriormente, as máculas hemorrágicas surgem e tornam-se de cor purpúrea e posteriormente acastanhadas. O envolvimento das articulações é

muito comum e pode preceder o quadro cutâneo. Geralmente as articulações são muito dolorosas e exibem edema e flogose. Mas ao contrário dos quadros reumáticos agudos, raramente o paciente tem febre (Plancha XXI, figura 5).

Em outros casos a sintomatologia prevalente pode ser abdominal, determinando dor em cólicas e vômitos. No caso deste sintoma serem acompanhados do quadro cutâneo típico, o diagnóstico é muito fácil. No caso oposto o diagnóstico torna-se muito obscuro e por vezes estes pacientes, em geral crianças, são levados à uma laparotomia desnecessária. Entretanto às vezes esta demonstra a existência de intussuscepção, determinando obstrução intestinal.

O envolvimento renal é caracteristicamente polifocal e não difuso, como na glomerulonefrite aguda. Basicamente é constituída por uma glomerulite. Como em alguns casos um grande número de glomerúlos podem ser comprometidos, a função renal pode ser afetada.

Todos os exames laboratoriais são inespecíficos nesta entidade. O mais das vezes o que se encontra é uma leucocitose com neutrofilia e um aumento da velocidade da hemossedimentação. A hemostasia é laboratorialmente normal.

A maioria dos pacientes se recupera espontaneamente após uma semana ou duas de doença branda. Raramente são vistos alguns pacientes com um quadro recorrente, exteriorizado seja pelas lesões cutâneas, artralgias ou crises abdominais. Nos adultos este quadro pode compor uma condição muito semelhante à poliarterite nodosa, da qual na realidade a condição representa como que um quadro frusto.

O único tratamento disponível é sintomático. O uso dos corticóides não tem revelado maior valia. Em alguns casos de condições crônicas foi administrado azotioquina. As séries são no entanto muito pequenas para permitir qualquer conclusão.

Referências bibliográficas

- Ackroyd, J.F.: The Immunologic Basis of Purpura Due to Drug Hypersensitivity. *Proc. Roy. Soc. Med.* 55: 30, 1962.
- Baldini, MG: Idiopathic thrombocytopenic purpura and the TTP Syndrome. *Med. Clin. of North Amer.* 56: 47, 1972.
- Bithel, T.C., Pareekh, S.J. e Strong, R.R., Platelets function Studies in the Bernard-Soulier Syndrome. *Ann. New York Acad. Sci.* 201: 145, 1972.
- Caen, J., Jossen, F., Sultan, Y., Meyer, D. e Allain, J.P.: L'Hémostase — Physiologie — Exploration fonctionnelle. L'Expansion Ed. Paris, 1970.
- Cowan, D.H.: Thrombokinetic studies in alcohol-related thrombocytopenia. *J. Lab. Clin. Med.* 81: 64, 1973.
- Cruz, W.O. e Oliveira, R.C.: Dog's Isolated Hind Limb Preparation as a Suitable Method for the Study of Hemostasis, *Jour. of Applied Physiology*, 13: 368-374, 1958.
- Dameshek, W. "TTP". *Ser. Haematol.* 9: 61, 1965.
- Deykin, D.: Emerging Concepts of Platelet Function. *New Eng. J. Med.* 290: 144, 1974.
- Eisenstein, E.M.: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenic purpura. *Clin. Pediatr.* 5: 143, 1966.
- Erlev, A.: e Gabuzda, T.G.: Pathophysiology of Blood. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1975.
- Gynn, T.N., Messmore, H.L. e Friedman, I.: Drug-Induced Thrombocytopenia. *The Med. Clin. North. Amer.* 56: 65, 1972.
- Hardisty, R.M. e Ingram, G.I. Bleeding Disorders. Blackwell Scientific Pub. Oxford, 1965.
- Harker, L.A.: Hemostasis Manual. F.A. Davis Co. Philadelphia, 1974.
- Harrington, W.J. et al: Immunologic mechanism in idiopathic and neonatal thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern.*

- Med. 38: 433, 1953.
- Hallem, A.J.: The Adhesiveness of Human Blood Platelets in vitro. Scand. J. Clin. Lab. Invest.: Suppl. 51: 1, 1960.
 - Howard, M.A., Firkin, B.G.: Ristocetin — a New Tool in the Investigation of Platelet Aggregation. Thromb. Diath. Haemorrh. 26: 362-369, 1971.
 - Howard, M.A., Sawers, R.J. et alii: Ristocetin: a means of differentiating von Willebrand's disease into two groups. Blood 41: 687, 1973.
 - Karparkin, S.: Heterogeneity of Human Platelets. II. J. Clin. Invest. 48: 1083, 1969.
 - Laros, R.K., Jr. e Penner, J.A.: "Refractory" thrombocytopenic purpura treated successfully with cyclophosphamide. JAMA 215: 445, 1971.
 - Lawler, S.D.: Leucocyte and platelets antigens and antibodies. In: Dacie, J.V. e Lewis, S.M.: Practical Haematology. Fifth Ed. Churchill Livingstone. Edinburgh 1975. Pg. 562.
 - Linman, J.W.: Hematology. MacMillan Pub. Co. New York. 1975. Pg. 904.
 - Lo, S.S. Hitzig, W.H. e Sigg, P.: Management of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children with particular reference to immunosuppressive therapy. Acta Haemat. 41: 1, 1969.
 - Mc Vie, J.G.: Drug induced thrombocytopenia. In: Girwood, R.H. (ed.): Blood disorders due to drugs and other agents. Excerpta Medica. Amsterdam, 1974. Pg. 187.
 - Oski, F.A., Naiman J.L. e Diamond, L.K.: Use of the plasma acid phosphatase value in the differentiation of thrombocytopenic states. N. Engl. J. Med. 268: 1423, 1963.
 - Pasquini, R.: Contribuição ao estudo das trombocitopenias hereditárias. Tese apresentada à Livre Docência de Hematologia. Universidade Federal do Paraná, 1974.
 - Roskam, J.: L'Hémotase Spontanée, Masson Ed., Paris, 1951.
 - Rossi, E.C.: Symposium on Hemorrhagic Disorders. The Med. Clin. North Amer. 56: 1, 1972.
 - Schulman, I. et al: Studies in thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production: Chronic thrombocytopenia due to its deficiency. Blood 16: 943, 1960.
 - Shulman, N.R.: A mechanism of cell destruction in individuals sensitized to foreign antigens and its implication in autoimmunity. Ann. Intern. Med. 60: 506, 1964.
 - Stuart, M.: Inherited Defects of Platelet Function. Seminars in Hematology 12: 233, 1975.
 - Symmers, W. StC.: Thrombotic thrombocytopenic purpura — A summary review of 51 cases. In: XIV International Congress of Hematology São Paulo, 1972. Pg. 62.
 - Thompson, R.L. et al: Idiopathic thrombocytopenic purpura. Arch. Int. Med. 130: 730, 1972.
 - Verrastro, T.: Plaquetto-Aglutininas. Tese. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo. 1960.
 - Vertzman, L. e De Paola, D.: Doenças difusas do tecido conjuntivo (colagenoses). Indústria Química e Farmacêutica Schering Ed. Rio de Janeiro, 1972.
 - Weiss, H.J.: Bleeding Disorders Due to Abnormal Platelet Function. The Med. Clin. North Amer. 57: 517, 1973.
 - White, J.G.: Currents Concepts of Platelet Structural Physiology and Pathology. Human Pathology 5: 1, 1974.
 - Zimmerman, T.S., Ratnoff, O.D. e Powell, A.E.: Immunologic Differentiation of Classic Hemophilia (Factor VIII Deficiency) and von Willebrand Disease. J. Clin. Invest. 50: 244, 1971.

Plancha XXI - A

Figura 1 — Gengivorragia maciça em púrpura trombocitopênica aguda (gráfico do caso representado na Figura 21.5).

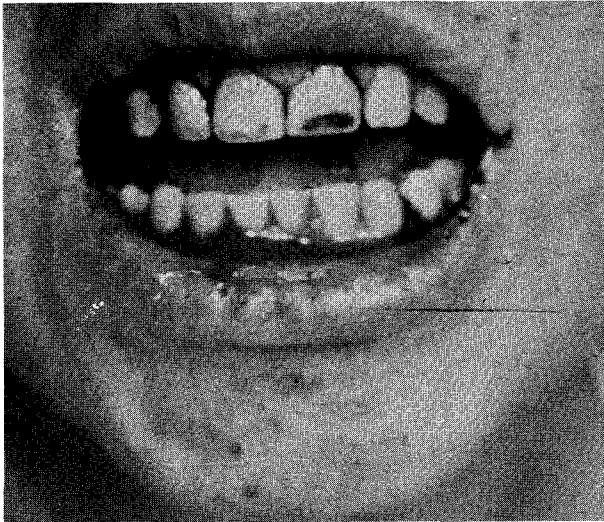
Figura 3 — Tele-angiectasia hemorrágica de Rendu-Osler: vêem-se numerosos micro-angiomas, cuja ruptura, provocada por traumatismos mínimos, determina sangramento prolongado.

Figura 4 — Compressão com lâmina de vidro dos hemangiomas supra-descritos, vendo-se a desapa-

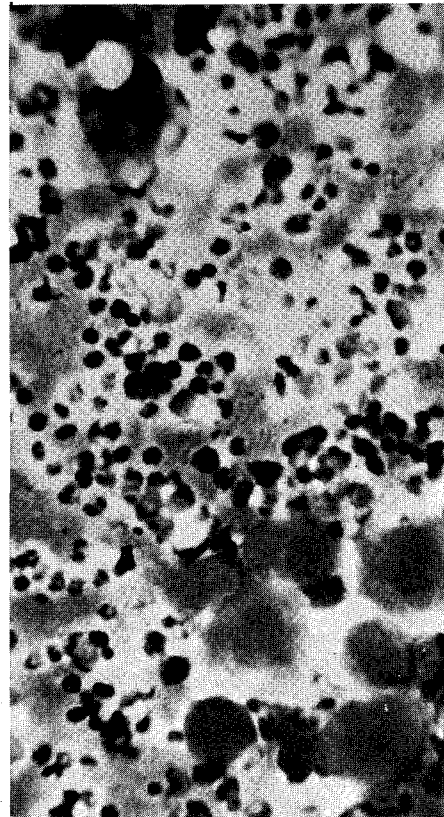
rição dos mesmos.

Figura 2 — Aspecto citomorfológico típico em púrpura trombocitopênica imunológica: presença de numerosos megacariócitos; composição medular normal. Obj. 20 oc. 10 — col. MGG).

Figura 5 — Aspecto típico das lesões de contornos geográficos da púrpura anafilactóide; edema e flogiose da articulação do tornozelo, impedindo o paciente de deambular.



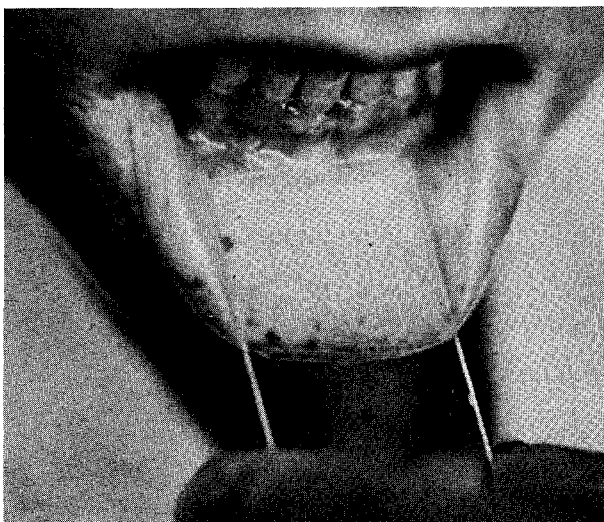
1



2



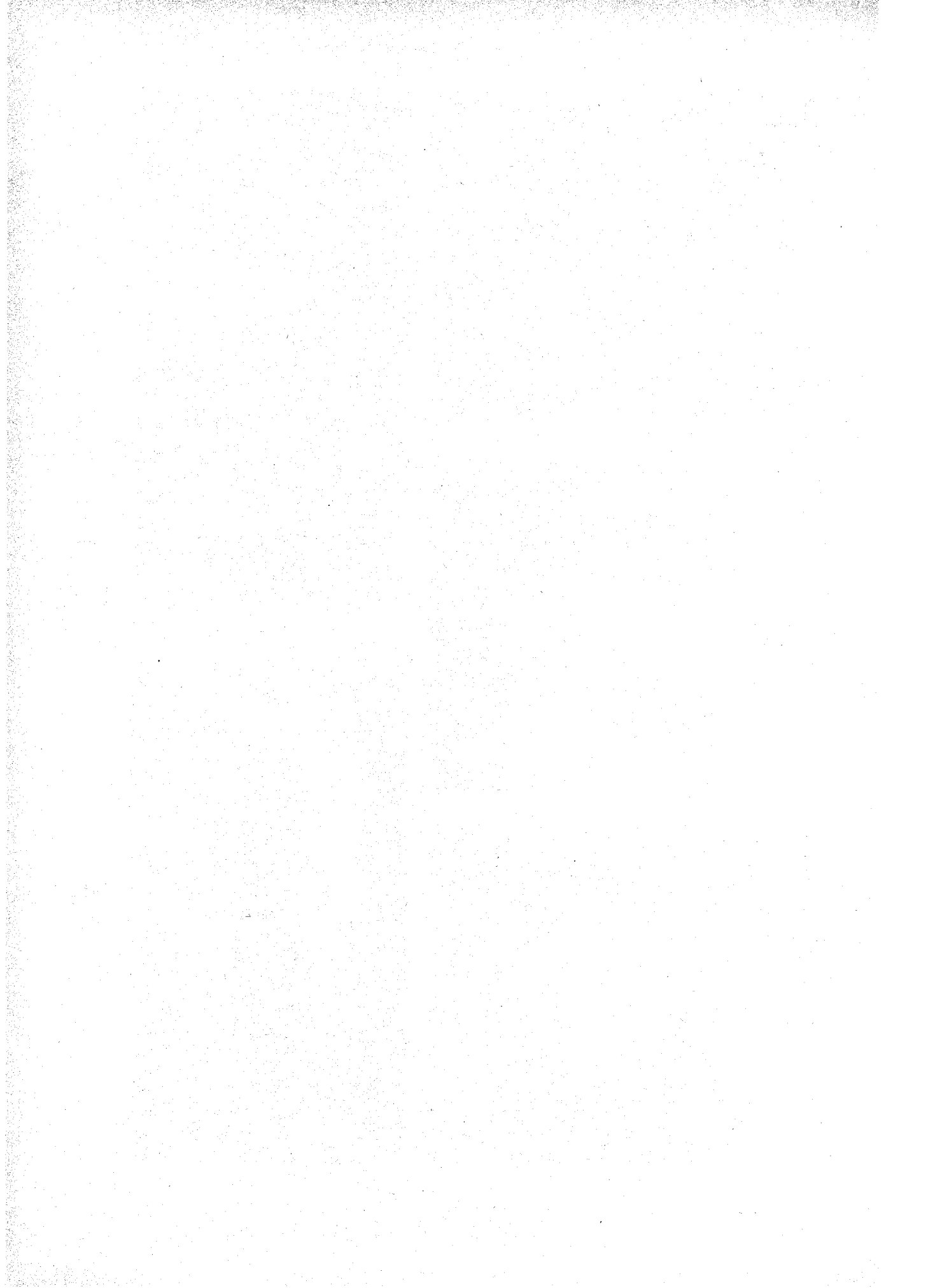
3



4



5



Capítulo XXII

Fisiologia e patologia da coagulação sanguínea

A progressiva complexidade do sistema circulatório dos organismos multicelulares foi acompanhada pelo desenvolvimento paralelo de um mecanismo capaz de impedir a perda do líquido circulante sob pressão. Este mecanismo, que é um dos mais importantes componentes da homeostasia, encontra sua mais completa e complexa expressão nos mamíferos superiores, sendo denominado sistema hemostático ou, mais simplesmente, hemostasia. São partes integrantes deste sistema os próprios vasos sanguíneos, representados pelos seus menores componentes — arteríolas e capilares, os elementos figurados do sangue circulante denominados plaquetas, e as substâncias existentes no plasma em estado inativo, os fatores pró-coagulantes. Este sistema é ativado com o rompimento do vaso, com extravasamento de sangue. Esta ativação é realizada, porém, de um modo inteiramente limitado ao local do trauma, assim impedindo, por fenômenos hemostáticos locais, uma perda maior de sangue. Há, pois, uma delimitação do fenômeno que pressupõe,

por sua vez, a existência paralela de todo um outro sistema destinado a prevenir a disseminação do fenômeno hemostático, que poderia levar à solidificação global de todo o sangue circulante. Por conseguinte, da hemostasia são partes integrantes os vasos, as plaquetas, a coagulação do sangue e também um sistema anticoagulante. E, afora estes, ainda é indispensável também a existência de um sistema lítico, capaz de eliminar o coágulo formado, o qual, não sendo uma estrutura definitiva, deve ser progressivamente removido e substituído pelo crescimento fibroblástico ao iniciar-se a cicatrização definitiva.

Além destes fatores, que poderíamos chamar de estritamente hemostáticos, corroboram no controle da hemorragia outros fatores locais, peri-vasculares. Isto é fácil de se compreender quando se compara o que sucede num vaso lesado dentro de massa muscular com outro localizado, por exemplo, no septo nasal, entre uma parede óssea e a mucosa. É óbvio que no primeiro caso o tecido muscular, de grande força elástica, vai-se opor à perda sanguínea por um meca-

nismo de contrapressão, que vem em auxílio da hemostasia. O mesmo não sucede em relação ao vaso localizado no septo nasal. Esta simples observação, por vezes relegada ao esquecimento, explica a maior frequência de hemorragias em certos sítios do organismo, mesmo quando há uma deficiência geral da hemostasia. Estes fatores locais foram muito bem estudados por Tocantins.

Como foi dito, no mecanismo de hemostasia participam de modo sinérgico tanto as reações vasculares, como as que envolvem os elementos figurados do sangue, as plaquetas e os constituintes plasmáticos pró e anticoagulantes. Estas reações são artificialmente separadas para finalidades didáticas, mas na realidade ocorrem de modo simultâneo com numerosas interações entre elementos plasmáticos, celulares e vasculares. Por exemplo, os produtos ativos da coagulação causam agregação plaquetária, e ao mesmo tempo as próprias plaquetas contêm elementos essenciais para o desencadeamento do processo da coagulação. Por sua vez, o mesmo mecanismo que provoca a ativação da coagulação promove a ativação do sistema fibrinolítico, do qual resultam, como produtos finais, fragmentos de fibrina. Estes, conforme o nível que atinjam na circulação, podem até mesmo impedir o processamento normal da coagulação. De outro lado, as respostas imunes e inflamatórias também interferem no mecanismo hemostático. A ativação da coagulação do sangue induz à formação de cinina, substância que interfere no mecanismo vascular da hemostasia, enquanto a presença de complexos solúveis imunes podem causar agregação plaquetária e desencadear a coagulação do sangue. Esta é uma das maneiras de desencadeamento de um dos mais importantes mecanismos patogênicos, qual seja, o da coagulação vascular disseminada, que será abordada no próximo capítulo.

O estudo da seqüência dos acontecimentos que ocorrem quando um pequeno vaso sangüíneo é lesado tem sido abordado de modo experimental, utilizando para isto tanto a microscopia con-

vencional como a eletrônica. Várias estruturas vivas se prestam para estes estudos, como por exemplo os mesentérios do rato ou da cobaia. Neste campo, os estudos de Roskam sobre a hemostasia espontânea são de um importante pioneirismo. Metodologia diferente, porém extremamente interessante e original, foi empregada por Cruz. Este pesquisador estudou a hemostasia na perfusão da pata de cão, fazendo determinações do tempo de sangramento. Podia desta forma fazer variar os elementos circulantes, plasmáticos e celulares, observando as modificações do tempo de sangramento assim provocadas. Seu desaparecimento prematuro impediu a conclusão de seus trabalhos. Porém, alguns fatos fundamentais foram desta maneira abordados, como por exemplo a demonstração experimental do efeito da hipóxia como fator de prolongamento do sangramento.

Nas pesquisas efetuadas em mesentério de animais, foi possível demonstrar que, poucos segundos após a lesão vascular experimentalmente provocada, as plaquetas aderem às paredes feridas do vaso. A microscopia eletrônica mostrou que as plaquetas aderem ao tecido sub-endotelial e que a adesão não ocorre quando a lesão do vaso não compromete o endotélio, o que demonstra que a exposição do colágeno é absolutamente essencial para a adesão plaquetária. O mecanismo desta ação do colágeno ainda é controverso.

Após a adesão das plaquetas à parede vascular, outras plaquetas vão-se agregando às primeiras, até constituir o chamado *agregado plaquetário primário* reversível. Este agregado tem a capacidade de controlar por algum tempo a hemorragia. Uma segunda vaga, a chamada *agregação secundária* das plaquetas, é desencadeada pela contração das plaquetas ("release reaction") com liberação de maiores quantidade de fosfato de adenosina (ADP), formando-se assim o tampão hemostático plaquetário, estabilizado pela agregação secundária, que é irreversível (ver Capítulo anterior).

Após a formação deste tampão hemostático (Figura 22.1), a etapa sub-

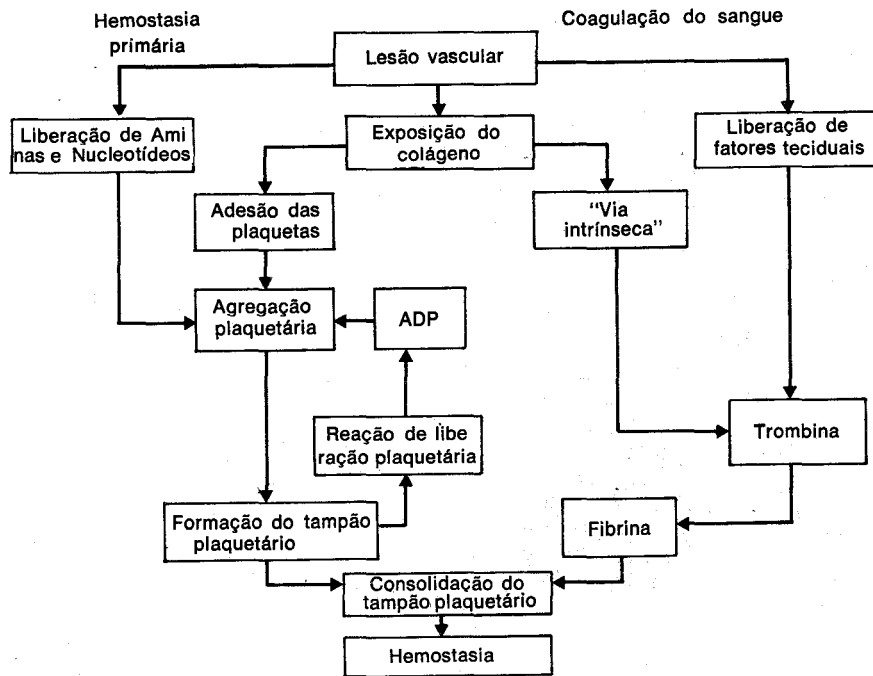


Figura 22.1

seqüente é a de sua consolidação, a qual se processa com o desencadeamento da coagulação e a formação da fibrina devidos à ativação da protombina em trombina nas imediações do sítio lesado do vaso. Nesta ativação tem importância fundamental a presença dos fosfolípidos liberados pelas próprias plaquetas. A ativação da coagulação também é iniciada pela liberação de substâncias tromboplásticas, que se originam da parede vascular lesada, na chamada, *via extrínseca* da coagulação. A geração através dos fosfolípidos plaquetários é denominada, em contraposição, *via intrínseca* da coagulação. Neste caso o desencadeamento é iniciado pelo fator XII, cuja ativação é também efetuada pelo contato com o colágeno. Como se vê, a lesão vascular com exposição do colágeno joga um papel primordial no desencadeamento de todo o processo hemostático. O desencadeamento da coagulação com a geração de trombina determina maior liberação de ADP, pelas plaquetas, e de outros nucleotídeos, além de aminas e enzimas biologicamente ativos. As plaquetas submetidas à ação da trombina não são mais passíveis de se desagregarem, exibindo o que já foi chamado de metamor-

fose viscosa das plaquetas. A disponibilidade de fosfolípidos nas proximidades da membrana plaquetária gera, em torno desta, um foco ativo de coagulação do sangue, do qual resultarão malhas de fibrina, as quais vão reforçar de modo definitivo o tampão plaquetário. Durante o processo da formação do tampão plaquetário, o vaso lesado apresenta-se com intensa vasoconstrição, a qual contribui de modo importante para o controle da hemorragia pela redução do fluxo sanguíneo no local afetado. Ao que tudo indica, um elemento importante na determinação desta vasoconstrição local, iniciada por um mecanismo neurológico reflexo, é a liberação da 5-hidroxitriptamina (serotonina) pelas plaquetas envolvidas na formação do tampão hemostático. A serotonina é uma substância intensamente vasoconstritora existente em quantidade elevada nas plaquetas. Não é, entretanto, o único agente determinante desta vasoconstrição. Outras substâncias, como o fibrinopeptídeo-B, originário da ação da trombina sobre o fibrinogênio, possivelmente também interferem nesta vasoconstrição.

Toda esta seqüência de reações biológicas, designada hemostasia primária,

é medida no laboratório pelo chamado tempo de sangramento, o que, se por um lado dá bem a medida da importância deste método em clínica, por outro também demonstra a pobreza da metodologia disponível para a aferição de um fenômeno tão importante. Sabendo-se a importância primordial das plaquetas na hemostasia primária, compreende-se que as condições nas quais são observadas deficiências plaquetárias vão traduzir-se, de um modo geral, por um importante aumento do tempo de sangramento. Estas deficiências plaquetárias podem ser divididas, esquematicamente, em dois tipos principais: a simples deficiência numérica — a trombocitopenia — ou a deficiência qualitativa, tanto de adesão como de agregação plaquetária, constituindo o grupo das trombocitopatias. Por outro lado, não se observa aumento de tempo de sangramento na deficiência dos fatores de coagulação do sangue. Acredita-se que isto se deva ao fato de que quantidades mínimas destes fatores, que são sempre encontrados mesmo nas deficiências mais severas observadas em patologia humana, sejam capazes de desencadear a formação de uma pequeníssima quantidade de trombina, a qual é suficiente, no entanto para gerar a fibrina necessária ao reforço do tampão plaquetário.

Coagulação

O mecanismo normal da coagulação é absolutamente essencial à hemostasia, embora, como ficou demonstrado anteriormente, sua importância seja relativamente pequena na hemostasia primária, cujo objetivo é a detenção da hemorragia incipiente. Os pacientes com defeitos de coagulação estão sujeitos a sofrer hemorragias, principalmente após traumatismos. Como os demais mecanismos biológicos, o da coagulação apresenta um certo grau de complexidade que o torna susceptível de perturbações em várias etapas de seu mecanismo. Para a exata compreensão destas perturbações, é essencial o conhecimento do processo normal da coagulação nas suas diferentes fases. Estas apresentam como

resultado final, visível a olho nu, a formação do coágulo, facilmente observável quando se coloca uma certa quantidade de sangue num tubo de vidro. Este método, quando realizado em condições padronizadas, constitui uma técnica adequada à aferição da coagulação do sangue — o chamado *tempo de coagulação*. Por esta técnica é possível ter-se uma idéia geral da eficiência do mecanismo da coagulação. Entretanto constitui um método pouco sensível que pode dar resultados normais mesmo em casos com deficiências graves da coagulação: por exemplo, não é raro pacientes hemofílicos apresentarem tempos de coagulação inteiramente normais. Isto não quer dizer que a observação de um tempo de coagulação alongado, fato que na prática sucede raramente, não seja indicativo de um defeito extremamente grave na coagulação do sangue.

Toda a teoria atual da coagulação, iniciada pelos trabalhos fundamentais de Morawitz no início do século, baseia-se na demonstração da existência, no plasma, de substâncias pró-coagulantes que reagem entre si no decurso do processo da coagulação. A maioria destas substâncias apresentam-se em quantidades mínimas no plasma, o que as tornam inacessíveis à dosagem por métodos bioquímicos usuais, com exceção do fibrinogênio. O isolamento e a purificação destas substâncias foi extremamente difícil e somente tornou-se possível através de métodos complexos e sofisticados desenvolvidos nos dias atuais. As substâncias pró-coagulantes existem ou como zimógenos, os quais sofrem ativação para se transformarem em enzimas, ou então são cofatores enzimáticos. Estes elementos são atualmente designados simplesmente por uma nomenclatura numérica, utilizando algarismos romanos, a qual foi objeto de recomendação internacional. Esta enumeração obedeceu à ordem histórica do descobrimento dos diferentes fatores e compreende fatores de I a XIII, conforme pode ser visto na Tabela 22.1. Nela se encontram também as designações originais dos diferentes fatores, geralmente dadas por

Tabela XXII-1
Fatores de coagulação

Número do fator	Sinônimo
I	Fibrinogênio
II	Protrombina
III	Tromboplastina tecidual
IV	Iões de cálcio
V	Proacelerina
VII	Fator VII
VIII	Fator anti-hemofílico (FAH)
IX	Fator de Christmas
X	Fator de Stuart, fator de Prower
XI	Antecedente plasmático da tromboplastina (APT)
XII	Fator de Hageman
XIII	Fator estabilizante de fibrina

seus descobridores. Por vezes esta descoberta ocorreu simultaneamente em mais de um centro de pesquisas, como por exemplo com o fator lábil ou proacelerina, descoberto por Owren e Quick, na Suécia e nos Estados Unidos respectivamente, e hoje denominado de Fator V, pois ambas as designações aplicavam-se ao mesmo Fator.

Como já foi dito, os fatores da coagulação existem normalmente no sangue numa forma inativa, como foi sugerido pela primeira vez por Ratnof e MacFarlane, em 1964. Por isto, comportam-se como substratos de enzimas. Uma vez ativados passam a comportar-se também como agentes enzimáticos, os quais vão atuar no fator subsequente da coagulação, originando assim uma cadeia ou sequência. Segundo nossos conhecimentos atuais, a coagulação é desencadeada quando o sangue é colocado em contato com uma superfície não repelente à água, que tanto pode ser "in vivo" o vaso lesado, como no laboratório a superfície do vidro. Ao que tudo indica o contato com esta superfície ativa o fator XII, que se transforma no fator XII ativado, ou, mais simplesmente, fator XIIa. Este ativa por sua vez o fator XI, que se transforma no fator XIa, o qual vai agir sobre o fator IX, transformando-o no fator IXa. O fator IX ativado age sobre o fator VIII, a chamada globulina anti-hemofílica. A fator VIII modificado vai agir sobre o fator X. O

fator X ativado age por sua vez sobre o fator V, transformando-o em sua forma modificada, a qual finalmente converte a protrombina (fator II) em trombina. O cálcio ionizado é essencial em várias etapas desta sequência: sua remoção impede completamente o processo normal da coagulação. Isto se consegue com adição de oxalatos, citratos ou sequestre in vitro, sendo o método usualmente empregado para obtenção de sangue não coagulado na rotina laboratorial. Este tipo de reação sequencial foi também denominado "em cascata". O fenômeno tem uma certa analogia com o que ocorre nas reações observadas num sistema de foto-multiplicadores, como por exemplo os sistemas de amplificação eletrônica usuais. A pequena energia liberada pela alteração vascular inicial, gerando a ação de contato descrita, é amplificada através de numerosas etapas até gerar uma quantidade de trombina suficiente para coagular uma quantidade enorme de fibrinogênio. É provável que a necessidade de obter uma quantidade suficiente de energia seja o fator determinante da existência de numerosas etapas envolvidas na coagulação do sangue. Seria como um sistema amplificador com uma pequena entrada e com numerosas etapas intermediárias, permitindo uma saída final muito elevada.

Entretanto, embora a teoria da cascata da coagulação sanguínea se preste perfeitamente ao raciocínio clínico, cer-

tos fatos experimentais mais recentes vieram demonstrar que cientificamente existem algumas falhas nesta concepção. A análise dos processos com substâncias purificadas, utilizando inibidores conhecidos de reações enzimáticas e métodos como a análise por ultracentrifugação e a filtração de gel, vieram modificar o conceito de cascata, e tornou-se evidente que pelo menos três reações não seguem este tipo de mecanismo. Nestes casos, o que realmente parece suceder é a formação de complexos. Assim, o Fator XI parece formar um complexo com o Fator XIIa, e este complexo é o responsável pela ativação do fator IX. Forma-se então um complexo de Fator IXa com Fator VIII, fosfolipídeos e cálcio, que vai ativar o Fator X. Da mesma forma um complexo formado pelo Xa, Fator V, fosfolipídeos e cálcio, é que vai converter a protrombina em trombina, sendo denominado "protrombinase". A trombina, além de sua ação sobre o fibrinogênio, converte o enzima Fator XIII em Fator XIIIa na presença de cálcio. Este possui

atividade transamidase e estabiliza o coágulo de fibrina formado. A trombina também participa da agregação irreversível das plaquetas, e nesta reação mais fosfolipídeos (fator plaquetário 3) são liberados para a reação que envolve a fator IXa, VIII e X. Este portanto, parece ser o mecanismo da ativação denominada intrínseca da coagulação. (Figura 22.2)

A *reação extrínseca da coagulação* é promovida pela tromboplastina tecidual. Esta é uma lipoproteína relacionada com a fração microsomal das células. O cérebro, os pulmões e a placenta são extremamente ricos em atividade tromboplastica tecidual. A função básica da tromboplastina na sequência das reações do mecanismo extrínseco da coagulação é ativar o fator VII, com o qual forma um complexo cálcio-dependente, o qual vai ativar diretamente o fator X. Nesta ativação, como se vê, há como um curto-circuito, processando-se a reação num primeiro tempo sem a dependência dos fatores XII e XI, e num segundo estágio

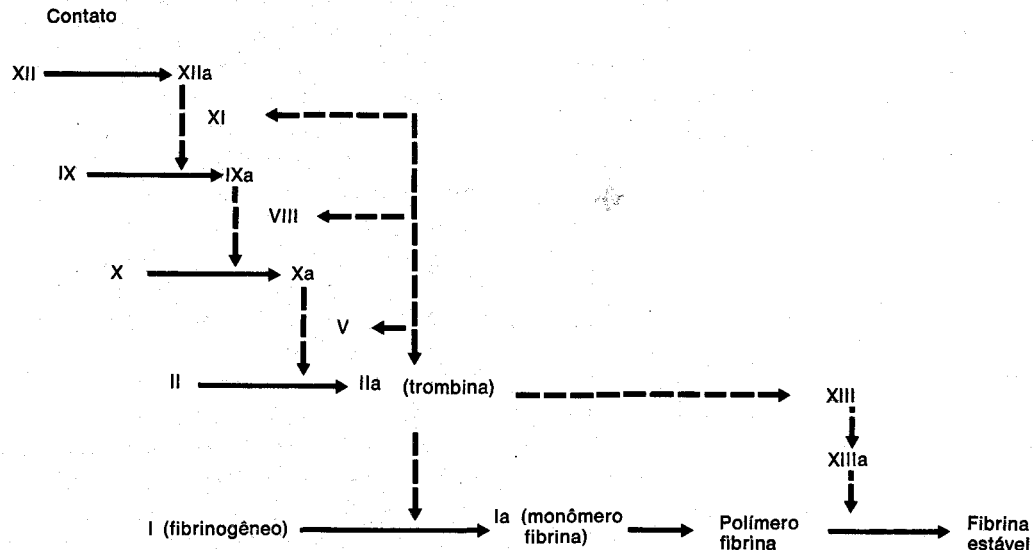


Figura 22.2 — Esquema da coagulação do sangue. Neste esquema os fatores XI, VIII e V não são convertidos em formas ativadas. Eles agem como co-fatores formando complexos com enzima e substrato e no caso especial do fator VIII e V, com fosfolipídeo. A trombina, além de converter o fibrinogênio em monômero de fibrina tem outras ações: ativa o fator XIII e age sobre as plaquetas liberando o F3 plaquetário e aumenta a atividade dos fatores V, VIII e XI (segundo Pitney, op. cit.).

sem os fatores VIII e IX. O fator VIII é substituído pela fração protéica da molécula da tromboplastina tecidual, e o fator VII substitui o fator IX. A fração lipídica da tromboplastina tecidual substitui o fator plaquetário 3. O ativador extrínseco é um poderoso ativador enzimático do fator X.

Estudos experimentais demonstram que a participação de ambas as vias da coagulação, intrínseca e extrínseca, são necessárias para que a hemostasia se processe perfeitamente. A gravidade das hemorragias dos hemofílicos demonstra com eloquência a importância fundamental da via intrínseca. Por outro lado, as anormalidades do Fator VII — uma condição em que exclusivamente a via extrínseca está afetada — apresentam exteriorizações clínicas imprevisíveis. Alguns pacientes com deficiência de Fator VII apresentam sangramento com frequência e abundância, enquanto outros casos, com deficiências igualmente severas, foram descobertos fortuitamente em testes laboratoriais e não apresentavam qualquer expressão clínica. Embora ainda nada se saiba sobre as razões desta diferença, o fato de alguns pacientes sangrarem demonstra a importância fisiológica na hemostasia desta via extrínseca.

Vários venenos de serpente têm a propriedade de acelerar a coagulação do sangue. Destes, o mais conhecido é o veneno da víbora de Russel, o qual foi utilizado como hemostático local durante muitos anos. Este veneno é capaz de ativar o Fator X na ausência do Fator VII e também aumenta a atividade do Fator V. Outro veneno ofídico, o da "serpente tigre australiana", age como Fator VII ativado em presença de cálcio, Fator V e fosfolípideo, é capaz de converter a protrombina em trombina. O veneno da *Bothrops jararaca* (reptilase) e do *Ancistrodon rhodostoma* (Ancrod, Arvin) contém um princípio que é capaz de coagular diretamente o fibrinogênio, hidrolizando unicamente o fibrinopeptídeo A, o que é suficiente para a formação de uma fibrina anormal. É provável que muitos venenos ofídicos contenham uma

mistura de substâncias proteolíticas que desencadeiem outros mecanismos além de sua ação sobre a coagulação do sangue.

No diagrama da Figura 22.2 está esquematicamente figurado o mecanismo da coagulação de sangue. Este esquema, entretanto, omite o sistema dos inibidores da coagulação. Conforme acentua MacFarlane, esta omissão, comum na maioria das representações gráficas da coagulação, traduz a nossa ignorância da natureza de tais inibidores, que são capazes de inativar cada molécula de fator ativado poucos segundos após o seu aparecimento no sangue circulante. Apesar de nossa ignorância, são de importância vital. Sem sua presença o sistema de coagulação poderia ser ativado de modo global e solidificar todo o sangue circulante em poucos minutos.

A sequência da coagulação do sangue pode ser dividida em três partes: a primeira é a fase da ativação por contato, que se inicia com a exposição do sangue à uma superfície estranha e termina quando o Fator IX começa a ser ativado. Uma fase intermediária se segue, ao término da qual há ativação do Fator X pelo complexo constituído pelos Fatores IXa, VIII, fosfolípidos e cálcio. Numa terceira fase há conversão da protrombina em trombina pelo complexo Fator Xa e V e fosfolípidos, o qual vai hidrolizar as ligações arginilglicina de quatro das seis cadeias peptídicas da molécula do fibrinogênio, dando origem à fibrina e aos fibrinopeptídeos A e B. Destas fases, a primeira é a mais demorada. A fase intermediária, mais rápida, desenrola-se em 1 a 2 minutos. A formação da fibrina se processa muito rapidamente após o aparecimento do Fator Xa. Estas diferenças de tempo entre as três fases explicam porque a deficiência de Fator XII é geralmente acompanhada de um tempo de coagulação do sangue total muito prolongado. Já as deficiências de fatores que interessam às fases intermediárias da coagulação somente provocam alongamento do tempo de coagulação nos casos de deficiência muito severa. Nas anomalias da terceira fase

da coagulação geralmente o tempo de coagulação é normal, com exceção da afibrinogenemia, na qual, como é evidente, o sangue não coagula. A coagulação do sangue é muito prolongada nos tubos de plástico ou siliconizados porque os mesmos afetam a ativação por contato, que é mínima nestas condições. De modo oposto, o tempo de recalcificação do plasma, que nada mais é do que uma variante do tempo de coagulação do sangue total, pode ser encurtado pela incubação do plasma em pó de vidro ou caolin antes da adição do cálcio, isto é, aumentando o contato. Paradoxalmente, deficiências graves do Fator XII, que tanto interferem na coagulação do sangue em tubo de vidro, podem não se traduzir na clínica por qualquer manifestação patológica.

Modernamente, Walsh, estudando a interrelação do mecanismo plaquetário com os fatores da coagulação no processo geral da hemostasia, pôde demonstrar alguns fatos muito interessantes: primeiro, que as plaquetas estão envolvidas no mecanismo iniciador da coagulação; segundo, que elas aceleram a ativação intrínseca do mecanismo da coagulação, ativando diretamente a protrombina e o fator X. Walsh verificou também que o Fator XII pode ser ativado, além do colágeno, por um conjunto de fatores, denominado "Produto de Contato Formador de Atividade" ("contact product forming activity, CPFA"). Este produto é formado pelas plaquetas com os Fatores XII e XI, absorvidos na camada externa plaquetária e alterados pelo ADP. Outro fato fundamental descrito por Walsh é a capacidade do colágeno de ativar diretamente o Fator XI quando este encontra-se na superfície plaquetária. Como se vê, segundo esta linha de pesquisa o início da coagulação pode processar-se de modo independente da ativação prévia do Fator XII. Este processo foi denominado "atividade coagulante induzida pelo colágeno" ("collagen-induced coagulant activity" — CICA). Possivelmente seria esta a maneira fisiológica de desencadeamento da coagulação, assim ficando explicados os motivos pelos

quais portadores de deficiência do Fator XII podem não apresentar manifestações clínicas.

Outro fato que também fica explicado por estas observações é a presença de filamentos de fibrina que são observados no trombo plaquetário 15 a 30 segundos após a lesão vascular (Marr). Estes se devem à ativação direta de protrombina, já referida anteriormente.

Propriedades dos fatores da coagulação

Fibrinogênio — o fibrinogênio, ou Fator I, é uma proteína plasmática perfeitamente caracterizada, sendo o único

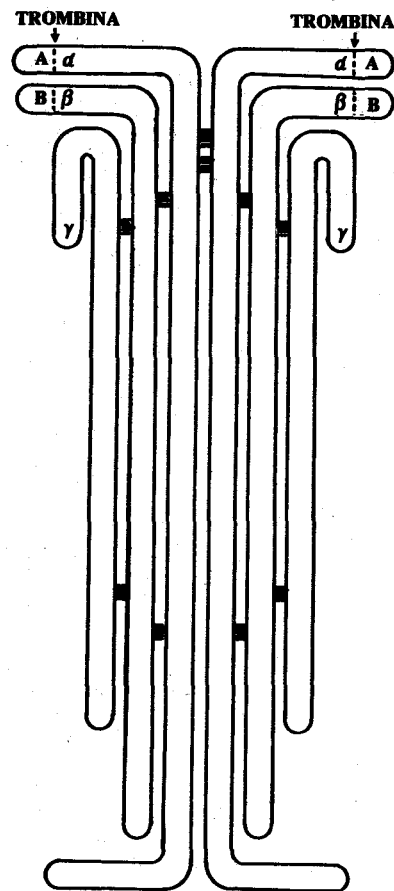


Figura 22.3 — A molécula do fibrinogênio (esquema de L. A. Harker: Hemostasis Manual, F. A. Davis, 2ª Ed., 1974).

dos fatores da coagulação dosável por métodos bioquímicos convencionais. Seu peso molecular é de 340.000, e está presente no sangue circulante em quantidades que oscilam de 200 a 400 mg por 100 ml. É constituído por duas sub-unidades, cada uma das quais contém três cadeias polipeptídicas unidas entre si por pontes di-sulfídicas (Figura 22.3). O fibrinogênio é convertido em monômeros pela trombina, (Figura 22.4), cuja ação hidroliza as ligações arginil-glicina especificamente e libera dois pares de peptídeos em cada subunidade de fibrinogênio, os peptídeos A e B. O primeiro destes parece ser biologicamente inerte, porém o fibrinopeptídeo B parece estimular a ação do músculo liso e age na fase primária da hemostasia, sinergica-

mente com a 5-hidroxitriptamina. Os fibrinopeptídeos representam apenas 3% do peso total da molécula de fibrinogênio. A fibrina formada pela ação da trombina é de baixa resistência mecânica e é também facilmente solúvel em ácidos fracos e soluções de uréia. A produção de um coágulo fisiologicamente útil de fibrina, capaz de suportar satisfatoriamente a atividade dos fibroblastos, que é desencadeada no processo subsequente ao da coagulação, o da reparação cicatricial, requer a ação de mais um constituinte plasmático: o Fator estabilizante da fibrina, ou Fator XIII. Este existe no plasma normal como um zimógeno inativo, o qual é convertido pela trombina em sua forma ativa, uma transamidase.

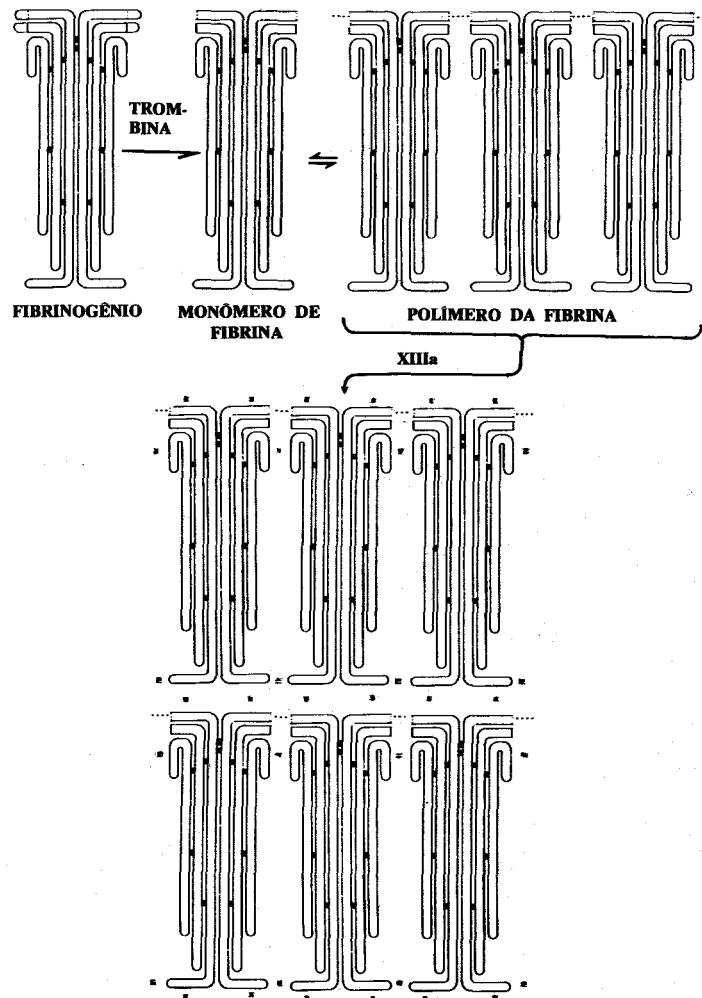


Figura 22.4 — Formação e estabilização da fibrina (esquema de L. A. Harker, op. cit.).

Trombina — a trombina não é detectada no sangue circulante em condições normais. É um enzima com um peso molecular de 33.000 a 36.000, formado pela fragmentação de seu predecessor, a protrombina, Fator II. A trombina tem atividade proteolítica e pode hidrolizar numerosas proteínas e esteres sintéticos. Mas sua ação sobre o fibrinogênio é basicamente a remoção de quatro dos seis fibrinopeptídeos. Esta ação tão bem delimitada da trombina sobre o fibrinogênio se deve, provavelmente, a uma configuração molecular absolutamente precisa na sua sequência de aminoácidos no local da ação enzimática.

A protrombina foi isolada e suas características bioquímicas têm sido bem estudadas. Trata-se de uma glicoproteína de peso molecular 78.000 que migra na eletroforese de suporte como uma globulina alfa-2. Ela circula em quantidades muito pequenas no plasma, e é produzida pelo fígado. A vitamina K é essencial para a sua síntese, da mesma maneira que para outros fatores, chamados vitamina K dependentes, os Fatores VII, IX e X. Como já foi dito, existem duas possibilidades de ativação da protrombina, uma conhecida como intrínseca e outra como extrínseca.

Fator V — a proacelerina de Owren é uma proteína termolábil, característica esta que também apresenta o Fator VIII, a globulina anti-hemofílica. Da mesma maneira, ambos os Fatores perdem sua atividade durante a coagulação do sangue e inexistem no soro. Até o presente momento não foi possível obter a purificação do fator V humano, e pouco é conhecido a respeito de suas características moleculares. Sua ação é potencializada por pequenas quantidades de trombina. O grande interesse histórico do Fator V reside no fato de que sua deficiência, descrita por Owren em 1945, motivou uma retificação da interpretação ao chamado tempo de protrombina em um estágio, de Quick. Até aquele momento acreditava-se que a tromboplastina, na presença do cálcio, convertia diretamente a protrombina em trom-

bina. O alongamento da reação significaria então uma deficiência de protrombina, conforme era postulado por Quick. Atualmente sabe-se que na determinação do tempo de protrombina em um estágio tomam parte vários fatores necessários à ativação extrínseca da protrombina, ou seja, os Fatores VII, X, V, além naturalmente, da protrombina e do fibrinogênio. O Fator V também se deteriora com o envelhecimento do plasma, motivo pelo qual Quick o denominou *Fator Lábil*. Como a protrombina e o Fator VII, este Fator também é sintetizado no fígado, porém não depende da vitamina K.

Fator VII — inicialmente chamado proconvertina (Owren), é uma proteína também vitamina K dependente, produzida pelo fígado. Seu peso molecular é estimado entre 15 a 25.000 e migra entre as globulinas alfa e beta na eletroforese de papel. É um fator de coagulação que pode ser considerado incomum, pois, não é necessário à via intrínseca da coagulação do sangue, e requer para a sua ação a presença de tromboplastina tecidual. É estável, conserva-se bem à temperatura de 40°C e não é consumido durante a coagulação, sendo encontrado no soro. É adsorvido por adsorventes inorgânicos, e sua concentração plasmática é reduzida pela terapêutica com anticoagulantes orais.

Fator VIII — globulina anti-hemofílica — a atividade em Fator VIII no plasma depende de uma proteína de grande peso molecular, possivelmente acima de 200.000, cuja mobilidade eletroforética é de uma beta-globulina. O sítio da síntese de Fator VIII é de localização incerta. Sua concentração plasmática não é afetada pelos anticoagulantes orais, e sua atividade pode ser até aumentada em doenças do parênquima hepático. Tanto o fígado quanto o baço e possivelmente outros órgãos parecem ter a capacidade de sintetizar este fator. É provável que as células do sistema retículo-endotelial sejam as responsáveis por esta síntese.

O Fator VIII é extremamente instável no plasma conservado a 4° C, e se deteriora mesmo no plasma congelado a — 20° C, embora em prazo bem maior. No soro não há atividade do Fator VIII, o qual é consumido durante o processo da coagulação. O Fator VIII não é adsorvido pelos adsorventes inorgânicos. É facilmente precipitado quando o plasma é tratado por sulfato de amônio em concentração de 0.25%. Também é precipitado conjuntamente com o fibrinogênio no fracionamento do plasma com álcool. Um método importante para sua separação do plasma é a simples exposição deste às baixas temperaturas. Obtém-se assim os chamados *crioprecipitados*, que apresentam grande concentração de Fator VIII, além de outras crio-proteínas. A meia vida biológica do Fator VIII é de 12 horas, e a sua concentração mínima para que a coagulação se processe normalmente é de cerca de 30%.

Fator IX — este fator é sintetizado pelo fígado. Possivelmente a mesma fração microssômica da célula hepática sintetiza a protrombina e os Fatores VII, IX e X, provavelmente a partir de uma proteína precursora comum. Estes fatores, conforme demonstra a Tabela 22.2, têm um certo número de peculiaridades físico-químicas comuns. O Fator IX é muito estável no plasma conservado, é adsorvido por adsorventes inorgânicos, e sua concentração plasmática pode ser reduzida pela administração de anticoagulantes orais. O Fator IX persiste no soro, possivelmente em sua forma ativa da IXa.

Fator X — Fator Stuart — Este fator ocupa uma posição absolutamente central no processo da coagulação, tanto na via intrínseca quanto na via extrínseca, pois o Fator Xa é o responsável pela conversão da protrombina em trombina em ambos os mecanismos. As propriedades do Fator X também estão relacionadas na Tabela 22.2. O Fator X tem um peso molecular de 87.000 e migra como uma alfa-globulina na eletroforese de papel. Sua produção hepática é vitamina-K dependente, como já foi dito. Muitas de

suas propriedades são similares às da protrombina, da qual é dificilmente separável. Para Seegers este fator seria apenas uma substância derivada da protrombina. O plasma contém uma substância anti-Fator Xa que é capaz de neutralizar o Fator X ativado que atinja a circulação.

Fator XI — antecedente tromboplástico plasmático — a forma ativada desta substância foi recentemente isolada em forma pura, livre de calicreína, seu contaminante habitual. O Fator XI migra entre as globulinas beta e gama na eletroforese de papel e tem um peso molecular de 16.500. É um fator relativamente estável e é encontrado tanto no plasma quanto no soro. Ele é convertido em sua forma ativada pelo Fator XIIa.

Fator XII — previamente denominado *Fator Hageman*. Como já foi exposto, “in vitro” a atividade do sistema intrínseco é desencadeada pela conversão do Fator Hageman em sua forma ativada. Isto pode ser obtido por meio de superfícies estranhas carregadas com cargas elétricas negativas, tais como o vidro ou o caolin, ou pela adição de ácido elálgico. As características moleculares do Fator Hageman não são conhecidas com certeza, dada à sua instabilidade. Esse fator não é adsorvido pelos adsorventes inorgânicos e não é reduzido pela adição de celite, uma terra constituída de diatomáceas. É possível que o Fator Hageman tenha uma importância muito particular no desencadeamento tanto da coagulação quanto da fibrinólise, do sistema calicreína-cinina, do sistema complemento, e, possivelmente da reação inflamatória.

Fator XIII — fator estabilizador da fibrina — como já foi exposto anteriormente, este fator existe no plasma como um zimógeno inativo, o qual é convertido pela trombina em sua forma ativa, uma transamidase. Sua ação é a de converter a fibrina numa forma estável, cujas fibras tornam-se insolúveis nas soluções de uréia e apresentam resistência estrutural que as tornam capazes de suportar o crescimento fibroblástico durante o processo de reparação cicatricial.

Tabela XXII-2
Propriedades dos fatores de coagulação

Fator	Estabilidade ao armazenamento	Presença no soro	Adsorção por adsorventes inorgânicos	Concentração no plasma no tratamento com anti-coagulantes orais
I	Estável	Ausente	Não adsorvido	Normal
II	Estável	Ausente	Adsorvido	Reduzido
V	Lábil	Ausente	Não adsorvido	Normal
VII	Estável	Presente	Adsorvido	Reduzido
VIII	Lábil	Ausente	Não adsorvido	Normal
IX	Estável	Presente	Adsorvido	Reduzido
X	Estável	Presente	Adsorvido	Reduzido
XI	Estável	Presente	Não adsorvido	Normal
XII	Estável	Presente	Não adsorvido	Normal
XIII	Estável	Reduzido	Não adsorvido	Normal

(Seg. Pitney, op. cit.)

O sistema fibrinolítico

O plasma normal contém uma substância denominada *plasminogênio* ou *pró-fibrinolísina*, que é a precursora da *plasmina* ou *fibrinolísina*, enzima que tem a propriedade de promover a digestão da fibrina. (Figura 22.5) Trata-se de uma beta-globulina, cujo peso molecular é de 89.000. O plasminogênio é sintetizado pelas células hepáticas e é obtido em forma relativamente pura. Com isto foi possível determinar de modo bastante perfeito suas características físico-químicas e sua estrutura. O plasminogênio é por sua vez o substrato natural de outro enzima proteolítico, o *ativador do plasminogênio*, que é secretado pelo endotélio vascular. Alguns tecidos são muito ricos neste ativador do plasminogênio. O ativador do plasminogênio é rapidamente removido da circulação pelo fígado. A plasmina, ou fibrinolísina, resultante da ação do seu ativador, tem uma estrutura molecular semelhante a do plasminogênio e é constituída de duas cadeias polipeptídicas unidas por uma única ponte di-sulfídica. O substrato natural da plasmina é a fibrina. Contudo, o fibrinogênio e outros fatores

da coagulação, além de um sem número de proteínas, podem ser digeridos por este enzima. Por exemplo: uma das técnicas de titulação da fibrinolísina é a de sua ação lítica sobre a caseína, medindo-se a tirosina liberada por sua ação digestiva. O ativador do plasminogênio é detectável habitualmente no sangue circulante. O mesmo não sucede com a plasmina, que é rapidamente neutralizada por numerosas substâncias existentes no sangue, denominadas *anti-plasminas*. Além destas substâncias, que são alfa-globulinas, também as lipoproteínas e as plaquetas exibem atividade anti-fibrinolítica. Numerosos estímulos aumentam a secreção de ativador do plasminogênio pelo endotélio vascular, como, por exemplo, o exercício, a injeção de nora-drenalina, o ácido nicotínico, a ativação da coagulação do sangue, e a febre. A função fisiológica do sistema fibrinolítico é a de remover a fibrina depositada intravascularmente, a qual resulta de lesões vasculares com ativação da coagulação sangüínea desencadeada por outros fatores. In vitro pode-se acompanhar a ação plasmina sobre o fibrinogê-

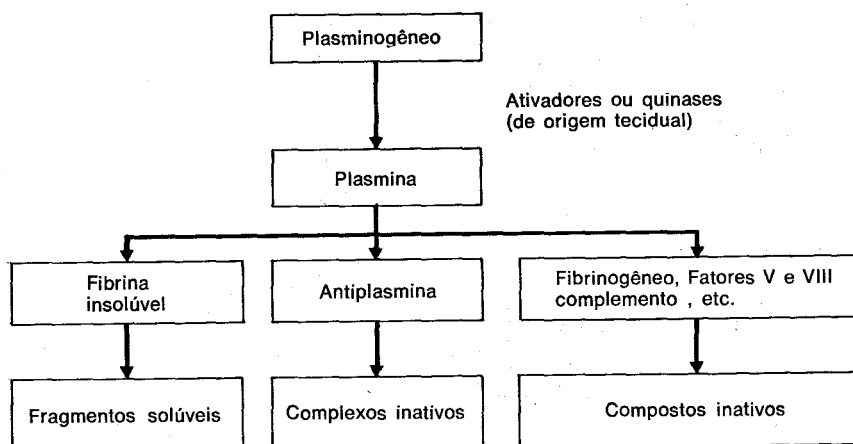


Figura 22.5 — O sistema fibrinolítico (seg. Sol Sherry).

neo e a fibrina. A plasmina digere o fibrinogênio e a fibrina, em numerosos estágios: (Figura 22.6) no primeiro, dá origem a um derivado do fibrinogênio denominado *fragmento X*, que é uma substância que tem um peso molecular de 270.000, um pouco menor que a do próprio fibrinogênio. O fragmento X pode ser separado do fibrinogênio pela imunoeletroferese e por outros métodos imunológicos, e é lentamente coagulável pela trombina. Após o fragmento X, o derivado da próxima etapa da digestão do fibrinogênio pela plasmina é o cha-

mado *fragmento Y*, que tem o peso molecular inferior ao fragmento X e já não é mais coagulável pela trombina. O resultado final da digestão do fibrinogênio ou da fibrina pela plasmina é a produção do *fragmento D* e do *fragmento E*, com pesos moleculares respectivamente de 80.000 e 30.000. Apresentam carga elétrica negativa e têm intenso efeito anticoagulante, semelhante ao da heparina. Todos os derivados do fibrinogênio podem interferir com a polimerização da fibrina. Estes derivados do fibrinogênio podem ser dosados no sangue de indivi-

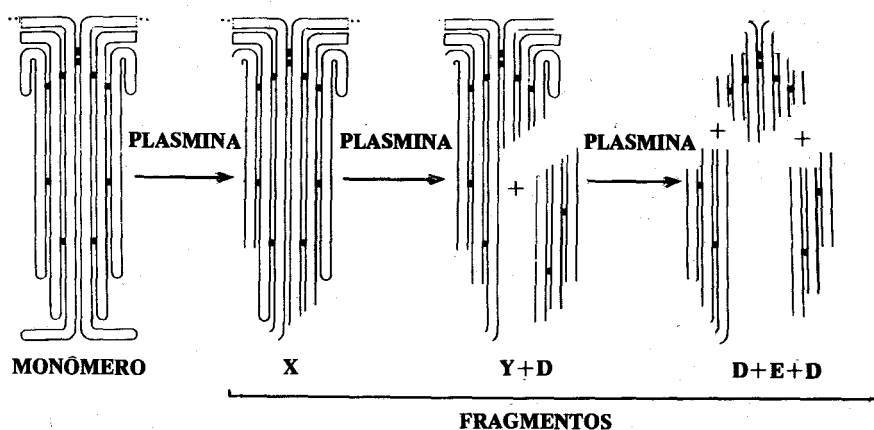


Figura 22.6 — A seqüência fibrinolítica (esquema de L. A. Harker, op. cit.).

duos normais em pequenas quantidades. Isto constitui um fato importante, que corrobora a suspeita de muitos pesquisadores sobre a existência de uma constante deposição intravascular de fibrina que seria neutralizada por uma atividade permanente do sistema fibrinolítico.

Defeitos da coagulação

Os defeitos do mecanismo da coagulação podem ser congênitos ou adquiridos. Os defeitos congênitos apresentam-se desde o nascimento e geralmente são restritos somente a um fator de coagulação. Os defeitos adquiridos são o mais das vezes múltiplos e quase sempre secundários a uma doença bem caracterizada.

Anormalidades do fibrinogênio

Defeitos congênitos — as deficiências congênitas do fibrinogênio plasmático, as *afibrinogenemias* e *hipofibrinogenemias*, são condições muito raras e apresentam um modo de transmissão de tipo recessivo. Caracteristicamente, nos casos de *afibrinogenemia* o sangue permanece incoagulável mesmo após adição de trombina. Geralmente a suspeita diagnóstica é levantada na realização de um simples tempo de coagulação de rotina, no qual o sangue se mostra incoagulável. O mesmo sucede na realização do tempo de protrombina. A confirmação é então obtida pelo tempo de trombina e sobretudo pela dosagem da concentração do fibrinogênio por métodos imunológicos, os quais são essenciais para excluir certas formas de disfibrinogenemias. Alguns casos têm sido descritos com deficiências menos intensa de fibrinogênio, e são chamados de *hipofibrinogenemias congênitas*. Nestas condições o nível plasmático oscila de 50 a 100 mg por 100 ml. Estes casos representam possivelmente formas heterozigóticas da afibrinogenemia. Os pacientes com hipo ou afibrinogenemia sangram, em geral, de modo anormal após cirurgia ou extrações dentárias. Mas, curiosamente, ao contrário do que poderia esperar-se, tratam-se de condições de gravidade clínica

apenas moderada dentre as deficiências congênitas da coagulação. Até mesmo alguns partos com transcurso satisfatório em pacientes afibrinogenêmicas, têm sido publicados.

Como já foi referido, ao lado da deficiência quantitativa do fibrinogênio têm sido descritos casos de *disfibrinogenemia*. Esta condição se caracteriza pela produção, pelas células hepáticas, de uma proteína com estrutura semelhante à do fibrinogênio, porém não coagulável pela adição de trombina. Vários tipos de fibrinogênio com estrutura molecular anormal têm sido descritos e foram denominados fibrinogêneos Detroit, Baltimore, Cleveland, Paris, Zurich e Vancouver, de acordo com o local onde foram observados os casos. Por exemplo: a anormalidade observada no fibrinogênio Detroit é a substituição da arginina pela serina na 19ª posição da cadeia alfa. As disfibrinogenemias são herdadas de modo autossômico dominante. O tempo de coagulação do plasma com trombina, conforme já foi dito, é prolongado, o mesmo sucedendo quando se usa a Reptilase ou o Ancrod.

Deficiências adquiridas do fibrinogênio: somente em duas condições importantes são observadas deficiências adquiridas de fibrinogênio: nas deficiências parenquimatosas hepáticas graves, nas quais a hipofibrinogenemia faz parte de um cortejo de deficiências de fatores de coagulação, e na coagulação intravascular disseminada. Nesta, a ativação intravascular do mecanismo da coagulação determina uma coagulopatia de consumo, a qual termina por utilizar todo o fibrinogênio disponível, transformando-o em fibrina. Este assunto será objeto de um capítulo especial.

Protrombina — Fator II — as deficiências congênitas da protrombina são muito raras e herdadas de modo recessivo autossômico. Deficiências parciais, as quais representam o estado heterozigótico da condição, são muito mais comuns. Ao contrário do que se supunha inicialmente, o chamado tempo de protrombina em um estágio de Quick é bastante insensível às concentrações da pro-

trombina no plasma, e pode dar resultados quase normais em presença de deficiências graves. Por isso, para a detecção da deficiência da protrombina é essencial sua determinação pelo método denominado "dois estágios", ou utilizando substâncias específicas, como o veneno da cobra-tigre. Além da deficiência quantitativa da protrombina, é essencial a realização de testes com soros anti-protrombinas para exclusão das eventuais *disprotrombinemias* que foram inicialmente confundidas, como é natural, com as deficiências quantitativas da protrombina. Entretanto, tanto a deficiência quantitativa da protrombina quanto as *disprotrombinemias* constituem entidades extremamente infrequentes, sendo impraticável sua análise mais acurada num livro de texto geral. A causa mais freqüente de deficiência de protrombina encontrada em clínica é adquirida e determinada pela administração de anticoagulantes orais, como os cumarínicos. A síntese da protrombina também é comprometida nas doenças parenquimatosas do fígado, em condições como a icterícia obstrutiva, ou em processos de disabsorção intestinal, quando a absorção da vitamina K lipossolúvel é diminuída. Da mesma forma, a deficiência fisiológica da concentração plasmática de protrombina no período perinatal é provavelmente ligada à deficiência de vitamina K, correlacionada com a inexistência de flora capaz de sintetizá-la no intestino. Nestes casos há igualmente interveniência da imaturidade do hepatócito no recém-nato, o que ocorre com mais freqüência nos prematuros, como é compreensível.

Fator V — As deficiências congênicas do Fator V são muito raras, sendo transmitidas de modo autossômico recessivo. Foram descritos também alguns casos de deficiência concomitante dos Fatores V e VIII. A deficiência do Fator V determina uma condição clínica cuja gravidade pode ser classificada como moderada. Nesta condição o tempo de protrombina de um estágio é prolongado, sendo corrigido "in vitro" pela adição de plasma adsorvido por adsorventes inor-

gânicos. As deficiências adquiridas do Fator V são raras e geralmente observadas em doenças hepáticas parenquimatosas graves e na coagulação intravascular disseminada. As deficiências do Fator V não dependem da vitamina K, e sua concentração permanece inalterada durante o tratamento com anticoagulantes orais.

Fator VII — Os pacientes que apresentam deficiências do Fator VII dão um tempo de protrombina em um estágio prolongado quando este é realizado do modo habitual, isto é, com extratos de tecidos. Entretanto, se o mesmo teste é repetido utilizando ao invés da tromboplastina tecidual o veneno da cobra de Russel o resultado será normal. O teste de geração da tromboplastina também dá resultados normais. As deficiências congênicas do Fator VII são muito raras e herdadas com características autossômicas recessivas. As manifestações clínicas não são muito intensas e geralmente tomam a forma de menorragias e perdas sangüíneas volumosas após avulsões dentárias. As deficiências adquiridas no Fator VII são, pelo contrário, muito comuns, e encontram-se em todas as condições que determinam as deficiências da protrombina, como as doenças parenquimatosas do fígado, a icterícia obstrutiva, a má absorção e, finalmente, a administração de anticoagulantes orais.

Fator VIII — Globulina anti-hemofílica

— Em várias condições congênicas podem ser observadas deficiências do Fator VIII, como por exemplo na hemofilia clássica, em algumas mulheres portadoras do gene hemofílico, na doença de von Willebrand, na deficiência combinada de Fator V e Fator VIII, e também na denominada "deficiência isolada do Fator VIII". A diferença desta última condição para a hemofilia clássica é que esta é herdada de modo recessivo ligado ao sexo, e a deficiência isolada do Fator VIII é herdada de modo autossômico dominante. De todas estas deficiências, a mais comum e conhecida é a hemofilia clássica, também denominada *hemofilia A*. Esta condição, como se sabe, so-

mente se manifesta nos homens, por possuírem um único cromossoma X, e é transmitida por mulheres heterozigotas que geralmente não apresentam qualquer manifestação clínica. Técnicas imunológicas relativamente modernas, utilizando soro anti-Fator VIII e plasmas de pacientes hemofílicos, demonstraram, ao contrário do que se pensava até recentemente, que todos os hemofílicos possuem de fato um Fator VIII, o qual é biologicamente inativo e só demonstrável imunologicamente.

Na dependência do nível presente no plasma de Fator VIII ativo, as hemofílias são sub-classificadas em graus leves, moderado ou grave. Alguns hemofílicos têm menos de 1% de Fator VIII e apresentam com frequência hemorragias aparentemente espontâneas nos músculos, articulações e nas mucosas, (Plancha XXII) constituindo o grupo de casos graves da condição. As hemofílias de intensidade leve têm valores plasmáticos de Fator VIII acima de 5% e não apresentam hematomas aparentemente espontâneos e muito raramente hemartroses. Sua exteriorização hemorrágica é mais ligada a traumatismos acidentais ou cirúrgicos. As hemofílias de intensidade moderada ocupam uma posição intermediária tanto no que se refere à exteriorização clínica quanto à concentração plasmática de Fator VIII biologicamente ativo. As mulheres portadoras de gene hemofílico são heterozigotas, e de um modo geral sua concentração plasmática de Fator VIII é de cerca de 50% do normal. Entretanto, devido à extrema variação da concentração do Fator VIII nas pessoas normais, o qual pode oscilar de 50 a 200% nas investigações individuais, o método torna-se obviamente precário se o mesmo tem a finalidade de diagnosticar uma portadora de gene hemofílico, pois as concentrações de 50% observadas em heterozigotas ainda se encontram dentro da faixa de normalidade. Por isto, apenas cerca de um terço das portadoras apresentam níveis plasmáticos de Fator VIII bastante baixos para serem considerados diagnósticos da condição. Em raras oportunidades foram

até observadas mulheres com concentrações inferiores mesmo a 25%. Nestes casos excepcionais pode surgir sintomatologia clínica, como sangramento após a realização de avulsões dentárias ou traumatismos. Atualmente a identificação das portadoras é feita por métodos imunológicos que demonstram a existência de uma considerável fração de Fator VIII biologicamente inerte, ao invés de se procurar determinar a concentração da proteína ativa biologicamente. Desta maneira foi possível descobrir que algumas mulheres, com níveis de Fator VIII biologicamente ativos normais, também apresentavam uma quantidade elevada de Fator VIII imunologicamente reativo, porém biologicamente inerte. Este achado jamais é verificado em pessoas normais e constitui uma demonstração imunológica de síntese defeituosa de uma fração apreciável do Fator VIII, o que permite caracterizar de modo inequívoco a portadora da afecção.

A *doença de von Willebrand*, que é herdada de modo autossômico dominante, caracteristicamente apresenta um tempo de sangramento prolongado, uma prova do laço positiva, e deficiência de Fator VIII, tanto na forma biologicamente ativa, pró-coagulante, quanto na forma inativa, somente demonstrável por métodos imunológicos (Fator VIII antígeno). Esta última deficiência é em geral muito acentuada, e nisto a doença de von Willebrand difere fundamentalmente da Hemofilia A, que apresenta níveis altos de Fator VIII antígeno.

A apresentação clínica usual da condição são manifestações hemorrágicas de intensidade variável de um caso para o outro, interessando as mucosas. São comuns as epistaxes e a menorragia, mas as hemartroses são extremamente raras e só vistas em casos com deficiência do Fator VIII muito acentuada. Existem três métodos acessórios importantes para o diagnóstico da doença de von Willebrand: o primeiro é o da retenção das plaquetas pelas esferas de vidro, ou seja, a determinação da adesividade plaquetária, que é caracteristicamente diminuída na condição. O segun-

do consiste na incapacidade das plaquetas, suspensas em seu próprio plasma, de se agregarem com ristocetina, como já foi discutido de modo mais amplo no capítulo sobre as plaquetas. O terceiro consiste no fato muito curioso, e aparentemente paradoxal, da capacidade que apresentam estes pacientes de sintetizar Fator VIII após a infusão intravenosa de plasma de doadores normais ou de doadores hemofílicos A. Por exemplo: após a infusão de plasma normal recém-colhido, o paciente portador de hemofilia A não complicada apresenta um pique imediato de seu nível plasmático de Fator VIII, ao qual se segue uma queda progressiva e total desaparecimento ao fim de 6 a 12 horas da transfusão. De modo inteiramente diferente comportam-se os portadores de von Willebrand: apresentam o mesmo aumento pós-transfusional imediato, mas, ao invés de surgir a queda previsível, há, pelo contrário, um aumento progressivo da concentração de Fator VIII no plasma, inexplicável somente pela transfusão, cujo nível mais elevado ocorre na 12ª hora após a infusão. Este teste "in vivo" constitui atualmente o melhor método para que se estabeleça com toda segurança o diagnóstico da doença de von Willebrand.

As demais condições referidas, como por exemplo a deficiência combinada de Fator VIII e Fator V, que se comporta de modo autossômico recessivo, e a deficiência isolada do Fator VIII, de transmissão autossômica dominante, são por demais raras para serem analisadas nos limites da presente exposição. É importante porém salientar que a existência destas múltiplas modalidades de transmissão da deficiência do Fator VIII demonstra a alta complexidade da codificação genética que intervem para sua perfeita síntese fisiológica.

Das deficiências adquiridas do Fator VIII a mais importante é a relacionada com o aparecimento de inibidores, os quais podem surgir em 5 a 10% dos hemofílicos graves, submetidos, como é natural, a múltiplas transfusões. Estas substâncias se comportam como anticorpos de natureza IgG. Com toda certeza

tratam-se de iso-anticorpos formados contra a proteína estranha transfundida. Constitui a mais temível complicação na vida atribulada de um hemofílico grave, pois, embora não interfira com o problema das hemorragias espontâneas, que não se agravam com seu aparecimento, tornam o problema terapêutico substitutivo muito difícil, devido ao fato dos inibidores agirem destruindo rapidamente todo o Fator VIII administrado.

Também foram descritos casos de ocorrência de *inibidores do Fator VIII* em indivíduos previamente normais, isto é, não hemofílicos. Nestes casos há o aparecimento de um quadro hemofíloide que pode assemelhar-se em tudo à deficiência grave do fator VIII. Estes inibidores foram descritos numa série de condições, como o lúpus eritematoso disseminado, a artrite reumatóide, o mieloma múltiplo e algumas vezes durante a gestação. Em alguns destes casos foi possível demonstrar a ocorrência de gamopatia monoclonal do tipo IgG capaz de determinar uma condição auto-imune. Os resultados do tratamento com corticóides e medicações ditas imunossupressoras nestes casos, como também na hemofilia, têm sido variáveis. No caso específico da hemofilia, não têm sido animadores.

A deficiência do Fator VIII adquirida é também um componente da síndrome de coagulação intravascular disseminada, que será objeto de uma exposição própria.

Fator IX — As deficiências congênitas de Fator IX determinam uma condição que é clinicamente indistinguível da hemofilia A, denominada *doença de Christmas* ou *hemofilia B*. Sua transmissão é idêntica à da hemofilia A, isto é, ligada ao sexo e recessiva, tendo expressão variável, sendo também classificada clinicamente como de forma moderada, média ou grave. Estas modalidades do curso natural da doença guardam estrita proporção com a concentração plasmática do Fator IX. Da mesma forma que na deficiência do Fator VIII, pode também existir uma condição com uma proteína imunologicamente demonstrável

mas sem qualquer atividade biológica na coagulação. Nesta eventualidade a existência do Fator IX anormal é reconhecida por um importante sinal laboratorial: o alongamento do tempo de protrombina em um estágio realizado com tromboplastina de origem bovina. Este tipo de disfunção do Fator IX por defeito molecular é denominado de Hemofilia B positiva. Nos casos de simples deficiência o tempo de protrombina com material bovino é normal, e estes casos são denominados de Hemofilia B negativa. Da mesma forma que os pacientes portadores de Hemofilia A, os portadores de doença de Christmas podem desenvolver inibidores do Fator IX após terapêutica substitutiva. Entretanto, o aparecimento de inibidores em indivíduos previamente normais, sob o ponto de vista da hemostasia, não foi até o momento relatado.

As deficiências adquiridas do Fator IX pertencem ao mesmo grupo das deficiências adquiridas da protrombina e Fator VII já descritas.

Fator X — Fator Stuart Prower — a deficiência deste fator é uma ocorrência rara, transmitida de modo autossômico recessivo. Seu diagnóstico é efetuado com relativa facilidade, pois estes pacientes apresentam um tempo de protrombina em um estágio prolongado, tanto com extratos de cérebro quanto com veneno de cobra de Russel. No teste da geração da tromboplastina a deficiência de Fator X demonstra uma anormalidade na fase sérica. Esta, entretanto, não é um achado absolutamente constante. As variações encontradas são explicadas pela presença de proteínas inativas plasmáticas que interferem com os testes da coagulação. Estudos imunológicos confirmam esta hipótese, tendo sido possível demonstrar a existência de um Fator X biologicamente inerte. Outros casos são de fato verdadeiras deficiências do Fator.

As formas adquiridas de deficiência do Fator X também pertencem ao grupo das deficiências múltiplas de protrombina, Fator VII e Fator IX, descritas an-

teriormente. Como foi assinalado, estes fatores apresentam tantos dados comuns que é provável que sejam produzidos a partir de uma proteína original comum, sintetizada pelos microsossomos hepáticos com a participação da vitamina K.

No lúpus eritematoso disseminado é às vezes encontrada uma substância inibidora que age contra o Fator X ativado. A natureza e a significação biológica deste inibidor são inteiramente obscuras. O plasma normal, por sua vez, contém um inibidor fisiológico que neutraliza o fator X ativado. O efeito deste inibidor é fortemente potencializado na presença da heparina.

Fator XI — antecedente plasmático da tromboplastina — nesta condição o tempo parcial de tromboplastina do plasma é prolongado, e no teste da geração da tromboplastina a anormalidade somente aparece quando o teste é efetuado com o plasma e o soro do paciente simultaneamente. Este achado é muito característico da condição. As deficiências do Fator XI são raras e encontradas principalmente entre pessoas de origem semita. A condição é herdada de modo autossômico recessivo. As manifestações hemorrágicas são de pequena intensidade e geralmente confinadas a hemorragia pós-operatória inesperadas.

Fator XII — Fator Hageman — As deficiências congênitas do Fator XII determinam alterações muito pronunciadas nos testes de coagulação do sangue. Entretanto, a maioria dos portadores desta deficiência não sofrem de qualquer condição hemorrágica. A anormalidade constitui, pois, um simples achado laboratorial, demonstrado na rotina de investigação pré-operatória, quando realizada com técnicas modernas. O paciente poderá então ser submetido a investigações mais minuciosas da fase de contato da coagulação, sendo assim demonstrada a deficiência do Fator Hageman. Havendo certeza de que a perturbação da coagulação se restringe unicamente à esta deficiência, parece não haver contra-indicação para a realização de intervenções cirúrgicas.

Fator XIII — as deficiências congênitas do Fator XIII são geralmente diagnosticadas pouco após o nascimento, pois o primeiro sangramento ocorre no momento da queda do cordão umbilical. Isto se deve à extrema importância do Fator XIII na estabilização do fibrinogênio, que é essencial para uma atividade fibroblástica cicatricial satisfatória. Assim, ao cair o coto umbilical não se processou uma cicatrização satisfatória, e ocorre o sangramento. E durante toda sua vida estes pacientes continuarão a apresentar problemas na cicatrização das feridas, as quais sempre terminam por formar quelóides, além do problema propriamente do sangramento. A deficiência do Fator XIII é muito rara e herdada de modo autossômico recessivo. Deficiências adquiridas de Fator XIII podem ser encontradas nas doenças hepáticas parenquimatosas e na coagulação intravascular disseminada.

Referências bibliográficas

- Astrup, T. e Thorsen, S.: The Physiology of Fibrinolysis. Med. Clin. of North America 56: 153-152, 1972.
- Bennet, B. e Douglas, A.S.: Blood Coagulation Mechanism, Clinics in Haematology, 2: 3-22, 1973.
- Bennet, B. e Ratnoff, O.D.: The Normal Coagulation Mechanism, Med. Clin. of North America, 56: 95-104, 1972.
- Bodi, T., Wilmer, C. e Tocantins, L.M.: Local Environmental Factors Affecting Hemostasis in Bleeding from the Gastrointestinal Tract, Progress in Hematology I, 221-248, 1956.
- Cruz, W.O. e Oliveira, A.C.: Dog's Isolated Hind Limb Preparation as a Suitable Method for the Study of Hemostasis, Jour. of Applied Physiology, 13: 368-374, 1958.
- Deykin, D.: Hemorrhagic Disorders, in Beck, W. Samson: Hematology, Harvard Pathophysiology Series, The MIT Press, Massachusetts, 1973. Páginas 385 a 404.
- Gonzaga, A.L.: Hemofilia, Tese para Docência da Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1970.
- Harker, L.A.: Hemostasis Manual, F.A. Davis Company, Philadelphia, 1974.
- Human Blood Coagulation, Haemostasis and Thrombosis, Ed. por Rosemary Biggs, Blackwell Scientific Pub., Oxford, 1972.
- MacFarlane, R.G.: An enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism and its Function as a Biochemical Amplifier, Nature, (Lond.) 202: 498, 1964.
- Marr, J., Barboriak, J.J. e Johnson, S.A.: Relationship of Appearance of Adenosine Diphosphate, Fibrin Formation and Platelets Aggregation in the Haemostatic Plug in vivo. Nature, 205: 209, 1965.
- McNicol e Davies, J.A.: Fibrinolytic Enzyme System, Clinics in Haematology, 2: 23-51, 1973.
- Nemerson, Y.: Diagnosis of Hemorrhagic Disorders, Med. Clin. of North America 57: 531-541, 1973.
- Ogston, D.: Haemostasis and Other Homeostatic Mechanism, Clinics in Haematology, 2: 53-63 1973.
- Pitney, W.R.: Haemostasis, in: Tutorials in PostGraduate Medicine, Volume Two, A.V. Hoffbrand & S.M. Lewis Ed., William Heinemann Med. Books Ltd., London, 1972.
- Quick, A.: Bleeding Problems in Clinical Medicine, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1970.
- Roskam, J.: L'Hémotase Spontanée, Masson Ed., Paris, 1951.
- Sherry, S.: Fibrinolysis, in Williams, W.J. et al: Hematology, McGraw-Hill Book Co., New York, 1972, páginas 1105-1114.
- Walsh, P.N. Platelet Coagulant Activities, Ser Haemat, 6: 579-592, 1973.
- Walsh, P.N.: Platelets, Blood Coagulation and Hemostasis, in Platelets and Thrombosis, Ed. por Sol Sherry e Alexander Scriabine, University Park Press, Baltimore. 1974.
- Weiss, H.J.: Bleeding Disorders Due to Abnormal Platelet Function, Med. Cl. North America, 57: 517-530, 1973.

Tratamento dos defeitos da coagulação

Considerações gerais

Os defeitos genéticos mais comuns e importantes no desencadeamento de problemas da coagulação sanguínea são a hemofilia A e a doença de Christmas (hemofilia B). Nos países adiantados estes pacientes constituem uma população perfeitamente conhecida, constituída por 3.000 hemofílicos A e 300 B, na Inglaterra, segundo Biggs e Macfalarne, em 1966. Nos Estados Unidos existia, em 1960, cerca de 20.000 hemofílicos, conforme estimativa de Ratnoff. Nos países em desenvolvimento as cifras devem ser semelhantes, embora uma parcela im-

portante dos casos permaneça sem diagnóstico. Este grupo de pessoas encontra-se exposto aos graves riscos de uma cirurgia sem as precauções prévias adequadas, pois os exames habitualmente efetuados no pré-operatório somente demonstram deficiências muito acentuadas. O tratamento da hemofilia realizou grande progresso nos últimos anos, embora continue sendo basicamente de reposição. Em 1937, Carol Birch, segundo Donaldson e Kisker, relatava em sua monografia sobre a hemofilia que 82 pacientes, de um grupo de 92 hemofílicos, haviam falecido antes da idade de 15 anos. Com a utilização das facilidades atualmente disponíveis, é provável que o grupo de hemofílicos apresente uma sobrevivência bastante próxima da população em geral.

Neste Capítulo serão abordados de um modo muito sumário as principais indicações sobre o tratamento dos hemofílicos. O cuidado destes pacientes representa uma missão muito complexa, que envolve não só o hematologista especializado nesta tarefa, com amplas facilidades hemoterápicas, mas também uma equipe composta de um ortopedista interessado no problema, um odontólogo altamente especializado, um centro de recuperação, e a assistência de um psicólogo. No Rio de Janeiro, são entidades interessadas e capazes de orientar o tratamento de um hemofílico o Hospital dos Servidores do Estado; o Instituto de Hematologia Artur de Siqueira Cavalcanti e o Centro de Hematologia Santa Catarina.

Didaticamente pode-se dividir o tratamento do hemofílico em dois tipos distintos de medidas: 1) as medidas relacionadas com a transfusão do fator pró-coagulante deficitário, ou seja, a terapêutica denominada substitutiva (Alagille); 2) as medidas especiais, aplicáveis especificamente a certos tipos de sangramento.

Terapêutica substitutiva na hemofilia A e B

A hemostasia dos hemofílicos pode ser corrigida com a administração de plasma ou de seus derivados, como se

pode ver nas Tabelas 22.3 e 22.4. A quantidade total a ser administrada varia conforme o caso, e depende basicamente de:

- 1 — O nível basal de FVIII, ou de F.IX do paciente.
- 2 — A gravidade da intercorrência ou o tipo de cirurgia a ser executada.
- 3 — O local do sangramento.
- 4 — A presença de inibidores dos fatores pró-coagulantes.
- 5 — A integridade dos demais componentes da hemostasia.

Como não há um método para pré-determinar o nível que será obtido por meio da reposição, é essencial que o paciente seja controlado por titulação dos fatores administrados, ou pelo menos por métodos de controle do funcionamento total do sistema de coagulação, como o tempo parcial de tromboplastina.

Define-se como uma "unidade de globulina anti-hemofílica ou de Fator IX" a quantidade destes fatores existentes em 1 ml de um "pool" de plasma citratado (Biggs e MarcFarlene, 1966). Para a realização de uma cirurgia avançada é imprescindível elevar o nível do fator deficiente a 50/60% do normal, até completa cura do ferimento. Para procedimentos cirúrgicos menores, ou para o controle de sangramentos espontâneos, pode-se elevar o nível apenas de 40 a 50%, e para sangramentos não extensos, em zonas não vitais, o nível de 20 a 30% parece satisfatório. (Walsh e cols.). Para que estes resultados sejam obtidos, é evidente que o sangue total não pode ser utilizado. Sua única indicação seria a correção da anemia. Mas mesmo nestes casos é preferível administrar concentrados e papa de hemácias simultaneamente. A única indicação real para administrar sangue total é a presença de hipovolemia conseqüente à anemia aguda. O plasma constitui um produto com concentração baixa de fatores pró-coagulantes, e sua administração nas cifras necessárias à correção da hemostasia determina invariavelmente hipervolemia. Quando o uso de plasma for imperioso, por não se dispor de agentes

Tabela XXII-3
Tratamento da Hemofilia A

Material utilizado	Nível possível de F.VIII alcançado com administração em doses usuais (1)	Vantagens	Desvantagens
Sangue total	Até cerca de 5%(nível máximo, limitado pela volemia)	Usado quando necessário administrar glóbulos	Hipervolemia
Plasma fresco ou congelado fresco	Até 20%	Fácil de preparar	Hipervolemia
Crioprecipitado	Elevado até o nível desejado	Preparação fácil; o plasma sobrenadante pode ser utilizado (2)	Pode conter eritrócitos (fragmentos) antigênicos. Rico em fibrinogênio
Fração precipitada pela glicina Fração de Cohn	Eleva facilmente até o nível desejado	Puro e potente Conservação excelente. Administração em pequenos volumes. Possível controlar inibidores	Muito caro. Fornecimento difícil.

(Segundo Forbes e Davidson, op. cit.)

(1) Em pacientes com nível basal supostamente igual a zero.

(2) Este sobrenadante pode ser utilizado inclusive para o preparo do PPSB.

mais eficientes, pode-se controlar parcialmente a hipervolemia com administração de saluréticos.

O aparecimento dos concentrados e, muito especialmente, do crio-precipitado, preconizado por Judith Pool e cols. em 1964, representou um extraordinário progresso no controle da hemofilia A. Por esta técnica um banco de sangue com equipamentos simples pode preparar um concentrado que contém num pequeno volume cerca de 50 a 80% da

concentração de globulina anti-hemofílica do plasma original. Entre nós, R. Morteo desenvolveu uma técnica que torna o método ainda mais simples e eficiente. O crio-precipitado também é rico em fibrinogênio e apresenta como desvantagem um risco relativamente alto de transmissão de hepatite. Por isto os doadores devem ser controlados de modo muito estrito quanto à presença de antígeno-Austrália.

A administração, tanto de plasma

Tabela XXII-4

Tratamento da hemofilia B (doença de Christmas):

Nome da preparação	Material do qual procede	Concentração de fator IX (u/ml)
PPSB (Paris)	Plasma colhido em EDTA	30
Konyne (USA)	Sobrenadante da fração I de Cohn	25

(Seg. Forbes e Davidson)

quanto de crio-precipitado, deve ser calculada no momento do início do tratamento, tendo por base a volemia provável do paciente. Esta pode ser estimada em 80 ml. para cada kg de peso corporal. Assim, o volume sanguíneo total pode ser obtido multiplicando o peso por 80, que fornecerá a volemia em ml. Desta subtrai-se a volemia globular, avaliada pelo hematócrito, obtendo-se assim a volemia plasmática provável. Desprezando a cifra de Fator VIII do paciente (que fica então considerada como igual a zero), o volume de plasma administrado, ou de unidades de crio-precipitado, pode ser estimado, para que se obtenha a cifra hemostática desejada.

Por exemplo, num paciente com 50 kg a volemia provável é de 4.000 ml. Caso tenha um hematócrito de 40%, a volemia plasmática é igual a 2.400 ml. Para que seja obtida uma correção a 30% é necessária a administração de $\frac{2.400 \times 30}{100} = 720$ ml de plasma, ou o

equivalente de crio-precipitado. É conveniente acrescentar à cifra injetada mais 25%, pois a atividade do plasma ou de crio-precipitado raramente excede 0,75 unidades por ml. Como a meia vida da globulina anti-hemofílica é de cerca de 12 a 18 horas, 50% desta quantidade inicial deve ser administrada cada 6 a 8 horas após a administração da dose inicial. Com isto obtém-se uma concentração razoável de F.VIII que permite uma hemostasia satisfatória. Como as cifras presentes nos crio-precipitados são muito variáveis, os pacientes devem ser controlados, o que pode ser efetuado com a dosagem do Fator VIII ou, mais simplesmente, com a determinação do tempo de tromboplastina parcial ativado, que tem sido satisfatório nas mãos de Mesquita e Silva (comunicação pessoal). Esta reposição é efetuada durante toda a fase aguda do processo, e à medida que há sua regressão, a administração do crio-precipitado é cautelosamente diminuída, espaçando a aplicação para 12 horas e reduzindo a dose administrada. Esta conduta não pode ser facilmente esquematizada e depende largamente da

experiência no manuseio da condição.

Além do plasma e, sobretudo, do crio-precipitado, podem ser utilizados concentrados comerciais de F.VIII, como o preparado pelo fracionamento original de Cohn, ou a fração precipitada pela glicina, preconizada por Brinkhous e cols., entre outros concentrados encontrados comercialmente. Estas preparações são muito eficientes e permitem elevar rapidamente o nível da globulina anti-hemofílica a cifras altas, compatíveis com intervenções cirúrgicas de vulto. Em nosso meio, porém, são de aquisição difícil e dispendiosa, e devem ser reservadas somente para graves emergências. (*) Já as preparações de Fator VIII de animais, de origem inglesa, apresentam uma atividade extraordinariamente elevada e permitem obter correções excelentes. Mário Mesquita e Maria N. Petrucelli as empregaram num caso do Hospital dos Servidores do Estado, operado por Elio Arduino, em que foi necessário realizar gastro-duodenopancreatotomia parcial por necrose hemorrágica pós-traumatismo. A globulina de origem porcina e bovina permitiu uma correção excelente dos níveis pró-coagulantes, mas determinou em prazo curto uma acentuada trombocitopenia. Trata-se, portanto, de um produto para ser utilizado em emergências gravíssimas e que não mais poderá ser reempregado por determinar imunização.

Na *hemofilia B* pode também ser empregado o plasma total. O Fator IX é muito mais estável, e cerca de 80% do mesmo pode ser encontrado em sangue colhido em ACD e estocado durante três meses (Rizza e Biggs). Da mesma forma, o plasma fresco congelado mantém sua atividade em Fator IX e pode ser utilizado. O mesmo, entretanto, não ocorre com o plasma liofilizado. Mas, como sucede com a hemofilia A, o volume necessário à obtenção de níveis hemostáticos satisfatórios é incompatível com a sobrecarga volêmica, e por isto é es-

(*) No Brasil foi lançado, recentemente, um produto comercial concentrado de Fator VIII denominado Kryobulin (Laboratório Immu-no).

sencial a administração de concentrados. O plasma só deve ser empregado quando, numa emergência, não se dispõe de sucedâneos mais ativos, os quais devem ser providenciados com a urgência necessária. Destes, o mais utilizado em nosso meio é o *PPSB*, contendo protrombina (F. II), proconvertina (F. VII), fator Stuart (F. X) e fator anti-hemofílico B (F. IX), donde a sigla originária do "Centre National de Transfusion Sanguine" de Paris, que desenvolveu o preparado. A atividade do *PPSB* vem indicada em cada ampola e é, em média, 25 vezes superior à do mesmo volume de plasma fresco normal. Um frasco de 10 ml tem sensivelmente a mesma atividade de 350 ml de plasma. O preparado foi elaborado em nosso meio pelo Dr. Augusto Luiz Gonzaga, do Centro de Hematologia Santa Catarina, tendo sido utilizado no Hospital dos Servidores do Estado por Mário Mesquita e Rinaldo B. Silva, com excelente resultado. Não obstante, sua administração deve ser rigidamente controlada pela determinação pelo menos do tempo parcial de tromboplastina, pois, ao contrário do Fator VIII, o Fator IX extravasa-se pelo espaço extravascular, sendo sua concentração plasmática final de previsão muito incerta, dada esta difusão. No entanto, a sobrevida maior do Fator IX, em torno de 18 a 30 horas, permite a manutenção de um nível plasmático mais estável com a administração do concentrado em espaços mais largos do que no caso da Hemofilia A. Recentemente foi lançado comercialmente pelo Laboratório Immuno um concentrado de Fator IX Humano, denominado Bebulin. O grupo do Hospital dos Servidores do Estado ainda não teve oportunidade de utilizar este preparado.

Tratamento de problemas específicos nas hemofilias A e B

Além destes aspectos terapêuticos concernentes com a terapêutica transfusional substitutiva, o hemofílico apresenta outros problemas particulares, variáveis conforme a região anatômica comprometida pelo sangramento e uma

série de outros fatores, que podem necessitar de cuidados terapêuticos específicos.

Hemartrose — o paciente com hemorragia intra-articular deve, logo no início, receber tratamento substitutivo e ser mantido em repouso em *posição correta*. A localização mais comum da hemartrose é o joelho, mas qualquer articulação pode ser afetada. Sua maior incidência encontra-se entre os 7 aos 14 anos, quando o seu tratamento incorreto pode levar o paciente à total invalidez. A articulação afetada deve ser imobilizada em goteira forrada na *posição de utilidade máxima do membro*. (Ver Plancha XXII — Fig. 3) Numerosos autores preconizam a administração de anti-inflamatórios nesta ocasião, sobretudo do tipo corticóide. Alagille emprega a prednisona em doses de 2 mg por kg de peso corporal, nas 24 h dos 6 a 8 primeiros dias da crise, com regressão progressiva da dose até sua interrupção quando o paciente começa a deambular. Quando a imobilização e o corticóide, ao par da terapêutica substitutiva, não conseguem aliviar a dor, o paciente deve ser medicado com dipirona simples ou associada à codeína. Nunca se deve administrar ácido acetil-salicílico. A punção da articulação somente deve ser efetuada em casos crônicos, com volumosa coleção líquida, com a administração intra-articular de corticóide. Tão logo ceda a fase aguda, o paciente deve iniciar a cinesioterapia, que deve ser supervisionada por um especialista experimentado.

As *hemorragias exteriorizadas* devem, quando possível, ser tratadas com limpeza com salina para remover o coágulo de qualidade pobre, e pulverizadas com trombina em pó (Pavlovsky utiliza com bons resultados extratos placentários). Uma compressão *suave* é aplicada, quando o local permite. As hemorragias orais e retais apresentam problemas próprios e quase sempre exigem tratamento substitutivo. A hemorragia digestiva constitui um grave problema e deve ser tratada com a metodologia adequada ao problema, como, por exemplo,

a dieta e alcalinizantes na úlcera gastroduodenal e a terapêutica de substituição.

Os *hematomas*, quando são extensos, devem receber no primeiro momento aplicação de compressas frias e bandagem elástica. Quando os membros são afetados o paciente deve ser imobilizado em posição correta, utilizando goteira para o membro inferior. O grande perigo do hematoma volumoso é a compressão arterial com necrose isquêmica de extremidade. O *hematoma do psoas*, bastante comum nos hemofílicos, pode trazer grande dificuldade diagnóstica com o processo apendicular agudo. É necessário, nestes casos, cercar-se de todos os cuidados, inclusive acompanhado periodicamente a temperatura retal; lembrar-se sempre que o hemograma apresenta leucocitose com neutrofilia em ambas as condições, não se prestando pois ao diagnóstico diferencial. Em geral quase sempre o problema é realmente de hematoma do psoas. Havendo, porém, dúvida razoável, deve-se preparar o paciente e submetê-lo à intervenção cirúrgica, cujo risco será muito menor do que a evolução de uma apendicite para a peritonite. Entretanto, tal tipo de intervenção somente poderá ser efetuada em hospitais perfeitamente aparelhados para o atendimento de hemofílicos.

As *avulsões dentárias* nos hemofílicos são efetuadas há muitos anos no Hospital dos Servidores do Estado, sem tratamento substitutivo, com a administração apenas de ácido epsilon-amino-capróico (Silva, Bruzzi e Dais, 1965). Este tipo de conduta é preconizado nos casos leves. O medicamento é administrado na dose total de 500 mg por kg de peso corporal nas 24 horas, fracionada em 6 doses diárias. Nos casos em que o Fator se encontra abaixo de 15%, é conveniente elevá-lo a 50% com crio-precipitado ou PPSB, caso se trate de hemofilia A ou B e administra-se ácido epsilon-amino-capróico na dose de 400 mg por quilo de peso corporal nas 24 horas, fracionada em doses de 4/4 horas durante 10 dias. Ocorrendo sangramento, o paciente recebe nova apli-

cação do concentrado. Este tipo de conduta tem dado excelentes resultados, e a tendência ao seu emprego é quase universal (Walsh e cols., 1971). O ácido epsilon-amino-capróico é um poderoso agente antifibrinolítico, cujo uso não tem qualquer indicação e pode ser mesmo perigoso em outras eventualidades nos hemofílicos (especialmente na hematúria, na qual pode levar a crises de cólica nefrética e mesmo ao bloqueio ureteral), apresenta uma atividade hemostática excelente após avulsões dentárias. A explicação é controversa, possivelmente correlacionada com um aumento de atividade fibrinolítica nestes pacientes, extremamente ansiosos após o procedimento cirúrgico. Além da administração do ácido epsilon-amino-capróico, é essencial uma técnica cirúrgica muito adequada a estes pacientes, e jamais deve-se efetuar num só tempo múltiplas extrações. A proteção local com prótese acrílica também é recomendável.

As *hemorragias do sistema nervoso central* constituem graves ocorrências que devem ser tratadas com administração de concentrados, procurando-se obter níveis elevados durante vários dias. As indicações neurocirúrgicas são excepcionais. No Hospital dos Servidores foram efetuadas apenas duas vezes, e não por hemorragia: uma vez para colocação de válvula para correção de hidrocefalia, com completo sucesso, e outra para intervenção em tumor maligno cerebral em hemofílico (Portugal, Mesquita, e Silva, comunicação pessoal).

O cuidado geral do hemofílico compreende processos de reabilitação, através de cinesioterapia, e métodos cirúrgicos de correção ortopédica, visando sobretudo a melhoria de posturas de artrodeses viciosas, como o pé equino por exemplo. Modernamente tem sido indicada a sinovectomia do joelho (Boni e Ceciliani) com a finalidade de impedir de modo definitivo a recidiva das hemartroses. O método foi introduzido no Hospital dos Servidores por M.N. Petrucelli e Décio Souza Aguiar, e é atualmente efetuado por Bolívar R. Soares e R. Belo da Silva. Os resultados têm sido muito

promissores.

As tentativas de realizar um tratamento profilático das hematoses com a administração, a intervalos regulares, de crio-precipitado não deram os resultados esperados, e podem induzir complicações importantes (Donaldson e Kisker). Esta conduta proporciona resultados excelentes na hemofilia canina (Brinkhous e cols.), mas os mesmos não foram observados em patologia humana.

Tratamento de outras deficiências da coagulação sanguínea

Doença de von Willebrand — esta condição, ao que tudo indica, de incidência muito mais freqüente do que originalmente era estimada, caracteriza-se por uma deficiência do Fator VIII-antígeno (ver Capítulo XXI). A administração de plasma, fresco ou congelado, ou de crio-precipitado, determina um aumento acima do que se poderia esperar dos níveis de Fator VIII (dosável nestes pacientes), levando à correção da hemostasia. Após obter-se a normalização hemostática é suficiente administrar a infusão a cada 48 horas, sendo conveniente monitorizar o paciente com a dosagem do Fator VIII, ou com a determinação do tempo parcial de tromboplastina, ou a agregação plaquetária. O problema mais freqüente nestes pacientes é a menorragia ou a epistaxe (Oliveira e Mesquita).

Deficiência do Fator V — nesta rara deficiência congênita os episódios hemorrágicos não são em geral graves. A epistaxe é o problema clínico mais comum e é quase sempre controlada facilmente com pressão local. Nos casos de hemorragias mais profusas, como menorragias, ou consecutivas a procedimentos cirúrgicos, os pacientes podem ser transfundidos com plasma fresco.

Deficiência do Fator VII — a forma hereditária é muito rara, tendo sido descritos alguns casos com epistaxe, menorragias e hemartroses. A meia vida biológica do Fator VII é de apenas 4 a 6 horas, o que torna a terapêutica substitutiva bastante difícil. Todavia, parece

que níveis relativamente baixos do fator permitem uma boa hemostasia, caso os outros fatores de coagulação sejam normais. Como o Fator VII é estável pode-se usar plasma estocado. Havendo necessidade de administrações freqüentes, o que determinaria problemas hipervolêmicos com a utilização do plasma, pode-se utilizar o PPSB, que contém, além dos Fatores IX, II e X, cifras adequadas do Fator VII.

Deficiências do Fator X — é muito rara. O autor, com Mário Mesquita, tem a experiência do tratamento de um casal de irmãos com esta deficiência. O paciente de sexo masculino tem apresentado hemartroses sérias e necessita, com freqüência, de reposição. A paciente do sexo feminino teve duas gestações a termo, com controle adequado do parto com reposições. Clinicamente, apresenta apenas hemartroses pouco severas. Nestas ocasiões foram utilizados plasma fresco. Mas como no caso do Fator VII, pode-se também utilizar o PPSB.

Deficiência do Fator XI — trata-se de uma condição raríssima, só vista na sua forma congênita entre judeus. A experiência muito limitada existente na literatura indica que a transfusão de plasma fresco pode normalizar a hemostasia destes pacientes.

Fibrinogênio — a hipofibrinogenemia adquirida, conseqüente à coagulação intravascular disseminada, será discutida no Capítulo XXIII. A forma congênita, extremamente rara, apresenta um prognóstico variável. A terapêutica substitutiva pode ser eficiente efetuada com a administração de crio-precipitado, que é muito rico em fibrinogênio.

As disfibrinogenemias também são condições muito raras, e as hemorragias, nestes casos, podem também ser controladas com a administração de fibrinogênio normal.

Complicações da terapêutica substitutiva

Hipervolemia — antes do advento dos concentrados esta complicação consti-

tuía a maior limitação do método de reposição, felizmente contornada pelo desenvolvimento tecnológico.

Reações alérgicas — este tipo de reação é visto com menos frequência desde que se deixou de utilizar o plasma. Geralmente as reações são de pouca intensidade, expressas por urticária ou broncoespasmo, controladas com a administração de adrenalina (0.5 ml de uma solução de 1:1.000). Sempre deverá ser interrompida a administração do plasma quando este tipo de reação ocorrer. Deve-se, também, ter cuidado na administração de anti-histamínicos do tipo prometazina (Fenergan), que são poderosos agentes interferindo na agregação plaquetária (Thomson e cols.).

Hepatite — a incidência de hepatite com o uso de derivados do plasma não é exatamente conhecida. Num inquérito, realizado em 1969 por Rizza e Biggs, a incidência foi de 2%. O inquérito foi baseado na existência de icterícia, o que torna a incidência muito abaixo da real, pois numerosos casos evoluem de modo anictérico. Ao que parece, o uso de produtos ricos em fibrinogênio, como os crio-precipitados, aumentam a incidência de hepatite (Zuckerman). A medida mais importante para evitar este grave problema é a cuidadosa seleção de doadores, com a realização da pesquisa do antígeno Austrália por métodos sensíveis, como o radio-imuno-ensaio, ou a hemoaglutinação reversa.

Inibidores do Fator VIII — o aparecimento de inibidores do Fator VIII constitui a mais temível complicação da hemofilia. A incidência é baixa e foi estimada na Inglaterra em torno de 6% da população hemofílica. O inibidor é uma imunoglobulina do tipo IgG, e pode representar uma resposta imune à administração de uma proteína inexistente no receptor. O tratamento é altamente insatisfatório: a não administração (quando possível) do antígeno determina uma queda progressiva do inibidor. Mas o mesmo reaparece quando se rein-funde o Fator VIII. O uso de córtico-es-

teróides, imunossupressores e inibidores fibrinolíticos, tem dado resultados pouco satisfatórios. Numa grave emergência foi efetuado plasmaferese com administração de dose maciça de Fator VIII (Hall). Uma grande esperança no tratamento destes pacientes com inibidores foi a descoberta de que concentrados contendo protrombina, fatores VII, IX, X e XI (Auto-Factor IX Hyland) podem determinar, de modo até certo ponto surpreendente, excelentes resultados em hemofílicos com inibidor do Fator VIII (Kurczynski e Penner).

Tratamento dos defeitos adquiridos da coagulação

Finalmente, deve-se referir brevemente ao *tratamento dos defeitos adquiridos da coagulação*. As deficiências dos fatores vitamina K dependentes podem responder à administração de vitamina K₁. Caso não haja resposta, o que é visto em hepatopatias graves, a única alternativa existente é a reposição, feita nos moldes dos defeitos congênitos. Já as deficiências conseqüentes à administração de cumarínicos respondem de modo adequado à administração de vitamina K. Se há uma extrema urgência, esta pode ser emulsionada e injetada lentamente na veia, na dose de 50 mg, à razão de 10 mg por minuto. Nos casos de grave hemorragia, administrar simultaneamente transfusão de plasma fresco. No caso de hemorragia conseqüente à administração de *heparina*, a mesma pode ser controlada com a administração de sulfato de protamina. O sulfato de protamina é fornecido em ampolas de 50 mg da substância. 1,28 mg de sulfato de protamina neutraliza 1 mg de heparina (100 unidades), se administrado imediatamente após a injeção de heparina. Trinta minutos após, é somente necessária a injeção de 50% da dose de protamina (Hougie).

Os defeitos da coagulação conseqüentes à coagulação intravascular disseminada serão discutidos no próximo Capítulo.

Referências bibliográficas

- Alagille, D.: L'hémophilie. Ed. J. B. Baillière & Fils. Paris. 1970.
- Biggs, R. e MarcFarlane, R.G.: Treatment of haemophilia and other coagulation disorders. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1966.
- Boni, M. e Ceciliani, L.: Artropatia emofílica. LVII Congresso della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia. Bologna, 1972.
- Brinkhous, K.M. et al.: A new high-potency glycine-precipitated antihemophilic Factor (AHF) concentrate. JAMA 205: 613, 1968.
- Brinkhous, K.M.: Hemophilia: pathophysiologic studies and the evolution of transfusion therapy. Amer. Clin. Path. 41: 342, 1964.
- Donaldson, V.H. e Kisker, C.T.: Blood Coagulation in hemostasis. In: D.G. Nathan e F.A. Oski: Hematology of infancy and childhood. Saunders Co. Philadelphia, 1974. Pg. 561.
- Forbes, C.D. e Davidson, J.F.: Management of coagulation defects. Clinics in Haematology 2: 101, 1973.
- Gonzaga, A.L.: Hemofilia: Contribuição ao tratamento da hemofilia A com especial referência ao emprego de crioprecipitado de fator VIII. Tese para Docência Livre de Hematologia Clínica da Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro. Rio. 1970.
- Hall, M.: Haemophilia complicated by an acquired circulating anticoagulant: a report of three cases. Brit. J. Haemat. 7: 340. 1961.
- Hougie, C.: Fundamentals of blood coagulation in clinical medicine. McGraw-Hill Book Co. New York. 1963.
- Kurczynski, E.M. e Penner, J.A.: Activated prothrombin concentrate for patients with factor VIII inhibitors. N. Engl. J. Med. 291: 164, 1974.
- Oliveira, H.P. e Mesquita, M.P.: Doença de von Willebrand. Bol. Cent. Est. Hosp. Serv. Est. 16: 99, 1964.
- Pool, J.G., Hershegold, E.J. e Pappenhagen, A.R.: High potency antihaemophilic factors prepared from cryoglobulin precipitate. Nature 293: 312, 1964.
- Rizza, C.R. e Biggs, R.: Blood products in the management of haemophilia and Christmas disease. In: Recent Advances in Blood Coagulation. Ed: Poller. Churchill, London, 1969.
- Silva, R.B., Bruzzi, N. e Dias A.G.: Nova conduta terapêutica em avulsões dentárias nas hemofilias. Bol. Cent. Est. Hosp. Serv. Est. 17: 105, 1965.
- Thomson, C., Forbes, C.E. e Prentice, C.R.M., 1972: Observações não publicadas, citadas por Forbes e Davidson, op. cit.
- Walsh, P.N. et al.: Epsilon-aminocaproic acid therapy for dental extraction in haemophilia and Christmas disease. Brit. Jour. Haemat. 20: 463, 1971.
- Zuckerman, A.J.: Serum hepatitis and the Australia antigen. Brit. Jour. Haemat. 19: 1, 1970.

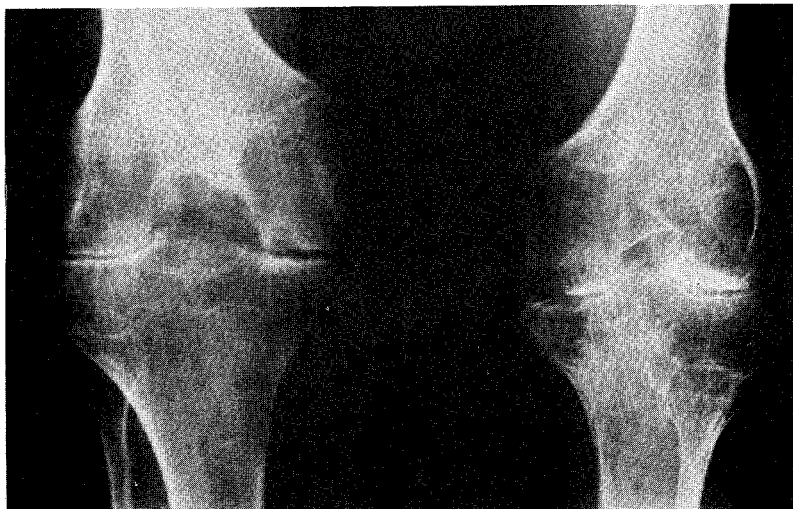
Plancha XXII

Osteoartropatia hemofílica

Figura 1 — Hemofilia A: comprometimento bilateral dos joelhos. No direito observa-se pinçamento tanto da face interna quanto externa. Pronunciada esclerose subcondral. Cisto óssea subcondral na porção interna. Espaço intercondiliano alargado. Porose. No joelho esquerdo os sinais são semelhantes, com deficiência de crescimento tanto no sentido horizontal quanto no vertical.

Figura 2 — Perfil do joelho direito do mesmo caso. Pinçamento da interlinha articular, esclerose óssea subcondral; cistos ao nível do fêmur.

Figura 3 — Sequela de osteoartropatia hemofílica determinando deformidades em equinismo do pé (consequência de imobilização incorreta). Acentuada porose de desuso. Mesmo caso das figuras precedentes.



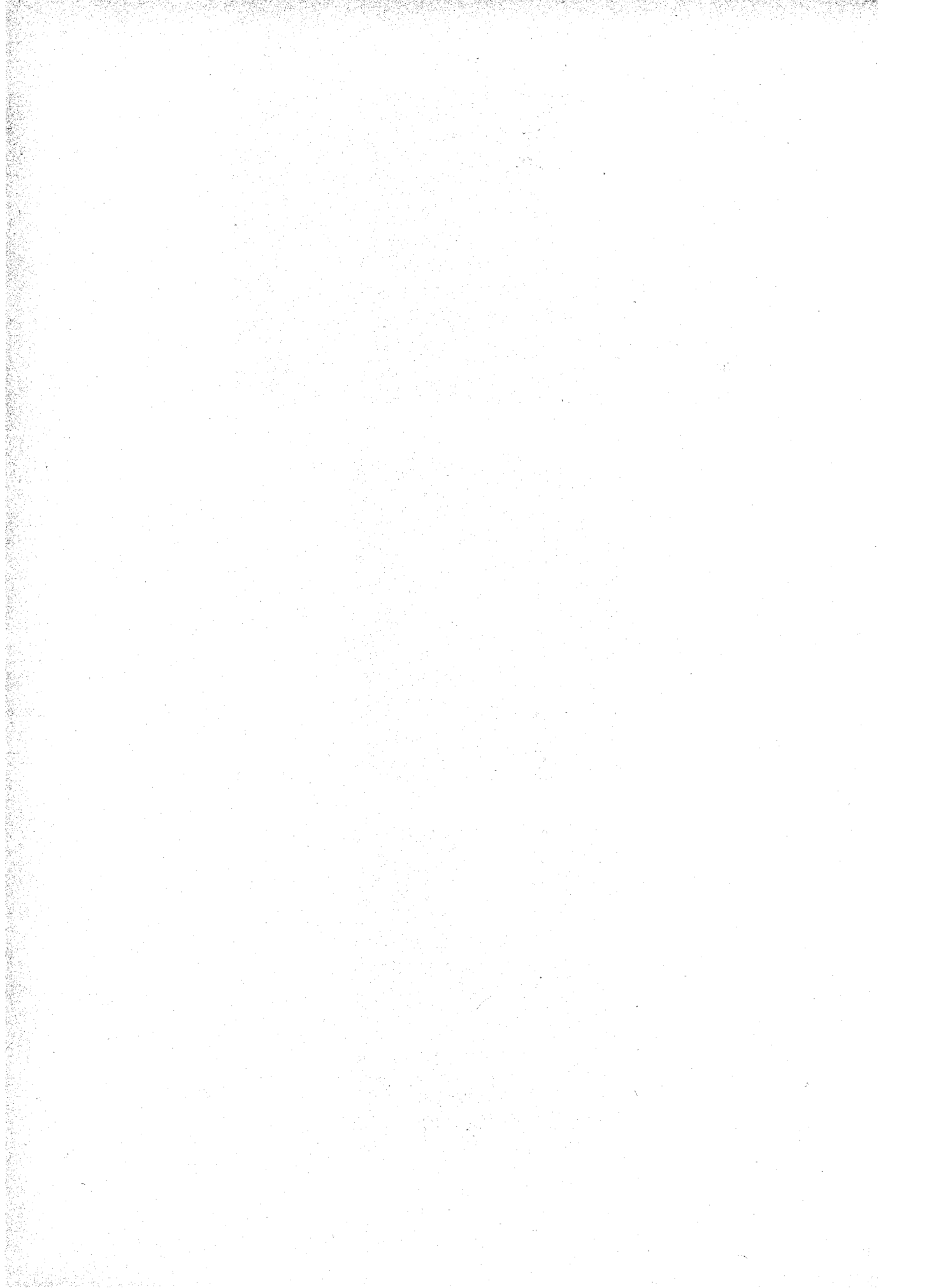
1



2



3



Capítulo XXIII

Coagulação intravascular disseminada

Em colaboração com

Franz Rodriguez-Erdmann

Introdução

Por coagulação intravascular disseminada entende-se a ativação difusa do sistema da coagulação, cuja consequência é uma profunda perturbação da hemostasia. O reconhecimento desta entidade não é novo, tendo De Lee e colaboradores, em 1901, descrito uma síndrome hemorrágica aguda em patologia obstétrica, cognominada "hemofilia transitória". Schneider, em 1954, reproduziu o quadro hemorrágico experimentalmente em cães com a infusão de material tromboplástico (extrato placentário ou líquido amniótico), injetado na veia. Posteriormente, uma série de trabalhos veio demonstrar que outras substâncias, como, por exemplo, as endotoxinas bacterianas, podiam também desencadear o quadro da coagulação intravascular disseminada. Estas noções levaram, finalmente, a reconhecer que a coagulação intravascular disseminada não é apenas uma grave perturbação da hemostasia, mas constitui um mecanismo geral de doença, como foi postulado por McKay. Ao mesmo tempo, a analogia da síndrome com o fenômeno experimental de

Sanarelli-Shwartzman foi evidenciada (Rodríguez-Erdmann). Finalmente, um grande progresso no conhecimento da fisiopatologia da entidade foi a demonstração da importância fundamental do papel do sistema fibrinolítico como um mecanismo de defesa.

Como foi exposto de modo mais amplo no capítulo precedente, o *sistema da coagulação* é um complexo mecanismo, composto de uma série de proteínas e lipídeos que interagem com as plaquetas, com a finalidade precípua de manter o sangue dentro do compartimento vascular. Com a solução de continuidade do vaso o processo é desencadeado em duas etapas: uma fase inicial, conhecida como **hemostasia primária**, que leva à produção do tampão plaquetário, e uma segunda etapa, a **coagulação** propriamente, que leva à formação da fibrina, que "sela" o tampão plaquetário (Figura 23.1). A medida que a cicatrização começa a se processar, a fibrina é gradualmente removida por um sistema enzimático, o sistema fibrinolítico. Embora a coagulação seja controlada por uma série de agentes inibidores que têm a fi-

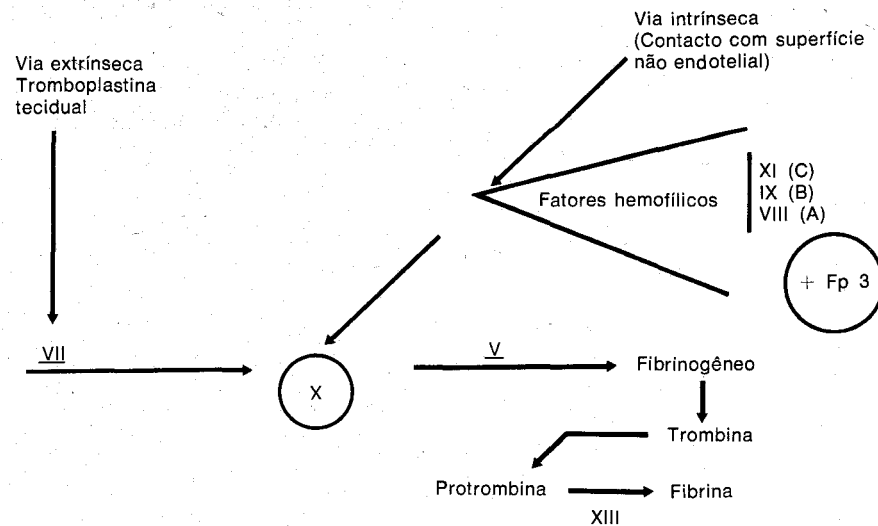


Figura 23.1 — Esquema simplificado da coagulação sanguínea. Após os fatores hemofílicos, encontram-se, entre parênteses, designados os tipos de hemofilia causados pela sua deficiência. É importante salientar que numerosos pesquisadores não aceitam a deficiência de Fator XI como "hemofilia C".

nalidade de delimitar sua ação ao local da lesão, onde sua presença se faz necessária, em certas condições patológicas pode haver disseminação do processo, com deposição intravascular difusa da fibrina formada. O sangue circulante, nestas condições, torna-se inteiramente anormal: o plasma passa a apresentar características mais de soro do que pro-

priamente de plasma. Quando isto sucede, a reação antagônica do sistema fibrinolítico pode ser tão intensa que obscurece o processo primário de coagulação difusa com fibrinação.

Na Figura 23.2 é representado, de modo gráfico, o que sucede aos fatores existentes no plasma quando se processa a coagulação: como se vê, no soro res-

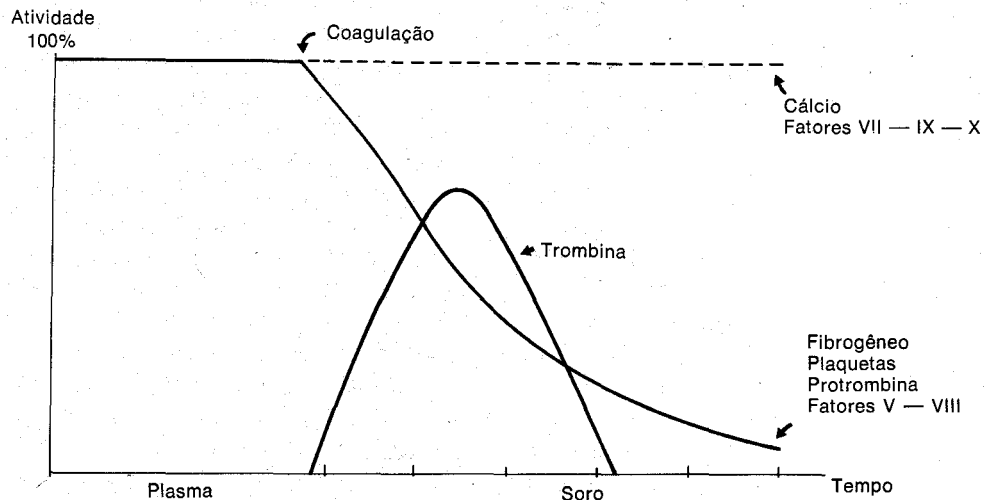


Figura 23.2 — Representação esquemática da conversão do plasma em soro. Enquanto a protrombina se transforma em trombina e converte o fibrinogênio em fibrina, a cifra plaquetária e a atividade dos Fatores V e VIII tornam-se muito reduzidas. O cálcio e os Fatores VII, IX e X não são "consumidos" durante o processo.

tam apenas o cálcio e os fatores VII, IX e X. A protrombina (Fator II), os fatores V e VIII, as plaquetas e o fibrinogênio são consumidos na coagulação. Entretanto, na coagulação intravascular disseminada, além desta coagulopatia de consumo, vêm se sobrepor os aspectos muito particulares da ativação fibrinolítica. Esta não somente atinge a fibrina formada como também ataca o fibrinogênio, fragmentando-o em produtos denominados "de degradação do fibrinogênio" ("fibrinogen split products = FSP"), conforme está representado na Figura 22.6 do Capítulo precedente. Os fragmentos X e Y têm atividade anti-trombina, e os "d" e "e" interferem na polimerização da fibrina. Por isto, ao que tudo indica, o mecanismo fibrinolítico não só impede a deposição da fibrina que eventualmente se forma, como também representa um dos mecanismos de defesa contra a disseminação da coagulação. (Figura 23.3) Além da ação anticoagulante destes fragmentos do fibrinogênio, convém recordar que a plasmina também inativa os fatores plasmáticos V e VIII. Portanto, o quadro da coagulação intravascular disseminada é extremamente complexo e dinâmico: há, por um mecanismo patológico especial, o desencadeamento sistêmico da coagulação,

com formação de fibrina e sua deposição na microcirculação, condicionando grave perturbação da hemostasia por depleção de fatores plasmáticos pró-coagulantes e de plaquetas. Imediatamente é desencadeada a ativação do sistema fibrinolítico, com fibrinogenólise, e formação de fragmentos de fibrinogênio com atividade anticoagulante. Esta sequência é na verdade mais didática (e portanto artificial) do que real, processando-se muitos destes fenômenos de modo simultâneo.

Síndromes de coagulação intravascular disseminada

Como já foi exposto, uma série de condições patológicas, inteiramente distintas entre si, pode desencadear o processo de coagulação intravascular disseminada. Estes quadros clínicos apresentam uma correlação muito estreita com o fenômeno experimental conhecido como reação de Sanarelli-Shartzman (Rodríguez-Erdmann). Esta reação é desencadeada no coelho quando, com o lapso de 24 horas, são administradas duas injeções intravenosas de endotoxina (um polissacarídeo da membrana de bactérias gram-negativas). O animal assim tratado desenvolve, dentro de 4 a 10 horas após a segunda injeção, colapso e diá-

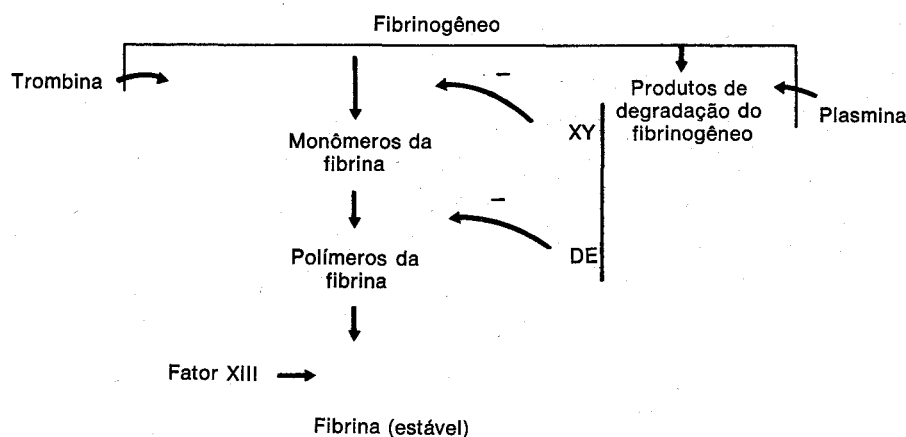


Figura 23.3 — Efeito da trombina e da plasmina sobre o fibrinogênio. Os produtos de degradação do fibrinogênio agem como anti-trombins (X — Y) e interferem com a polimerização dos monômeros da fibrina (D — E).

tese hemorrágica grave. Se neste momento são analisados os fatores da coagulação do sangue, verifica-se que os componentes plasmáticos foram "consumidos", lembrando as características do soro, tal como se encontra esquematizado na Figura 23.1. Se o animal morre neste momento, o exame histopatológico irá evidenciar fibrina depositada nos capilares, preferencialmente nos glomérulos renais, nos plexos-coróides, nos pulmões e nas supra-renais. Se o animal não morre nesta fase aguda poderá morrer dias após com graves lesões de isquemia necrótica, resultante da deposição intravascular de fibrina.

Foi possível demonstrar que a primeira injeção tem efeito muito importante, o de bloquear a função granulopéptica do sistema retículo-endotelial, o qual, em condições normais, é capaz de fagocitar tanto a endotoxina como os produtos intermediários da coagulação, inclusive a fibrina, evitando assim sua deposição. A segunda injeção de endotoxina já encontra o sistema retículo-endotelial bloqueado. Não sendo captada por este, promove a ativação do sistema de coagulação de modo sistêmico. A fibrina resultante, não sendo também captada pelo sistema retículo-endotelial, vai-se depositar intravascularmente, determinando micro-tromboses com lesões isquêmicas graves.

Algumas observações de fatos correlatos são do maior interesse: 1º) o coelho apresenta, como característica da espécie, uma baixa resposta fibrinolítica; 2º) o cão, que apresenta um sistema fibrinolítico muito ativo, não se presta à realização experimental do fenômeno de Sanarelli-Shwartzman; 3º) a coelha grávida apresenta uma reação anômala, desencadeada pela primeira injeção de endotoxina; 4º) animais previamente tratados com dicumarol não desenvolvem o fenômeno; 5) coelhos heparinizados não apresentam a reação; 6º) o desencadeamento experimental da fibrinólise dissolve a fibrina e permite a sobrevivência do animal. Todos estes dados parecem evidenciar o papel primordial dos sistemas de coagulação e fibrinolítico,

aliados à capacidade fagocitária do sistema retículo-histiocitário. Assim, a reação não se processa quando o sistema fibrinolítico é eficiente e impede a formação de trombos extensos, capazes de ocluir a microcirculação. Da mesma forma, a reação não se processa se o sistema de coagulação estiver bloqueado por anticoagulantes. Já no animal com um sistema fibrinolítico deficiente, a reação é facilmente desencadeada, como no coelho. Possivelmente a reação se processa num só tempo na coelha grávida devido à deficiência do sistema macrofágico, porém isto não está inteiramente claro. Isto, contudo, pode ter correlação com a frequência relativa da coagulação intravascular disseminada em patologia obstétrica humana. Mas deve ser lembrado que nem toda enfermidade na qual o exame histopatológico evidencia depósito de fibrina intravascular deve ser considerada como pertencente ao grupo. É importante salientar este aspecto, pois certas condições patológicas glomerulares apresentam depósitos de fibrina cujo mecanismo fisiopatológico não é inteiramente claro. Por outro lado, a ausência de fibrina nos vasos não exclui de modo absoluto uma síndrome de coagulação intravascular disseminada: se os órgãos tiverem sido examinados após o desencadeamento de uma poderosa reação fibrinolítica, não mais restará evidência morfológica do processo. Por isto, a melhor maneira de definir esta síndrome é como sendo uma condição caracterizada essencialmente pela ativação da protrombina em trombina de um modo disseminado. Estas condições podem ser classificadas em quatro grupos principais (Rodríguez-Erdmann, 1965):

1) — Entidades relacionadas com presença de *endotoxinas* no compartimento intravascular. São réplicas na patologia humana da reação de Sanarelli-Shwartzman. A endotoxina ativa o fator XII (Hageman), primeiro escalão do sistema de coagulação em sua via intrínseca (veja o capítulo precedente). Os quadros clínicos típicos da condição são representados pelas septicemias e pela síndrome de Waterhouse-Friderichsen (Figura 23.5).



Figura 23.4 — Aspecto da face de criança acometida com a síndrome de Waterhouse/Friderichsen. Notar a necrose isquêmica acral, bem visualizada no nariz, conseqüente à vasculite isquêmica, extremamente característica da condição (caso do Instituto de Pediatria Martagão Gesteira (UFRJ), acompanhado pela Dra. Lieselotte Laun).

2) — As entidades relacionadas com a *auto-infusão de tromboplastina* no compartimento intravascular:

a) De origem tecidual, como, por exemplo, tumores que infundem seu conteúdo necrótico na corrente sanguínea, ou em condições obstétricas, como o “*abruptio placentae*”, ou a embolia de líquido amniótico.

b) De origem exógena, ou melhor, extracorporal. O exemplo clássico são as picadas ofídicas.

3) — As entidades relacionadas com a *estase sangüínea*. Nestas, o mecanismo íntimo da ativação do sistema de coagulação pode ser variado ou mesmo desconhecido. O que está firmemente estabelecido, desde Virchow, é que a estase produz hipercoagulabilidade. Exemplos de coagulopatias de consumo foram observadas em duas entidades associadas com estase sangüínea: o hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt) e o aneurisma volumoso calcificado.

No estado de choque, principalmente quando associado à septicemia, foi também verificada a coagulação intravascular disseminada. Recentemente, o papel da acidose foi demonstrado ser da maior importância.

4) — Um número variável de condições apresenta uma *etiologia mista*. Exemplos clínicos bem definidos destas condições são o choque (estase), infecções (septicemias por gram-negativos ou infecções por certas riquetsias), e o trauma, no qual há auto-infusão de material tromboplástico. Em todas estas condições

tem sido relatada ocorrência de coagulação intravascular disseminada.

É importante assinalar que em muitos desses casos, mesmo quando o mecanismo parece ser totalmente mediado pela trombina, outra enzima que tenha propriedades proteolíticas semelhantes pode determinar um quadro clínico similar. Esta questão foi proposta pela primeira vez por Rodríguez-Erdmann e Guttmann, em 1969, e foi recentemente re-explorada por Merskey, em 1973.

Existem condições que são muito provavelmente mediadas por coagulação intravascular disseminada, sem que isto tenha sido provado de modo cabal. Nestas, podem-se incluir:

- Septicemia por pneumococos em indivíduos esplenectomizados — é talvez o único exemplo de coagulação intravascular em septicemia por gram-positivos.
- Crise hemolítica do favismo e da malária pelo *Plasmodium falciparum*.
- Transfusão incompatível, na qual há hemólise, trombocitólise, leucólise e presença de complexos antígeno-anticorpos.
- Infecções por riquetsias — presença de lesões endoteliais extensas.
- A acidose que acompanha o estado de choque.
- Intermiação.
- Embolia gordurosa — por provável ativação dos fatores de contato.
- Púrpura fulminans — púrpura necrotizante.

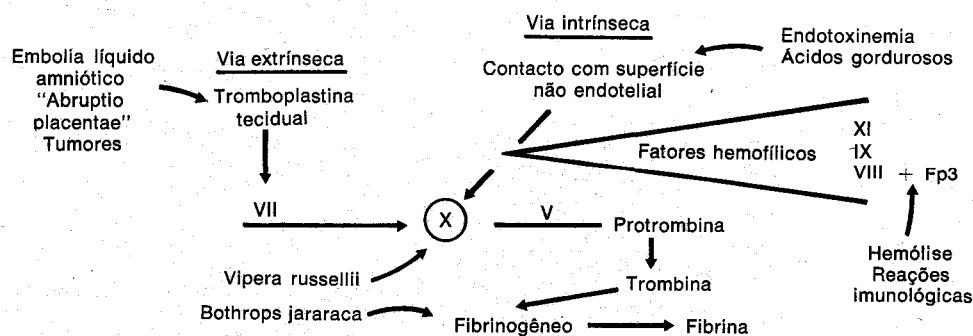


Figura 23.5 — Esquema representando o mecanismo de coagulação simplificado e os possíveis “curtos-circuitos” que podem determinar sua ativação em várias etapas intermediárias em várias entidades (representadas no gráfico em tipo itálico). As flechas vasadas indicam onde o mecanismo é ativado por estas entidades.

A ativação do sistema de coagulação é iniciada em diferentes etapas, conforme o agente desencadeador. (Figura 23.4). A embolia do líquido amniótico, a *abruptio placentae*, certos tumores e venenos podem apresentar atividade tromboplastica do tipo tecidual e ativar a coagulação pela via extrínseca, associada com o Fator VII. Já os venenos da *Vipera russellii* e da *Bothrops jararaca* têm uma ação direta, não mediada pelo mecanismo da coagulação, sobre o fibrinogênio. Como se vê, a coagulação pode ser desencadeada de modo difuso de várias maneiras, desenvolvendo-se o processo, ou com todas as suas etapas habituais, ou por ativação de etapas intermediárias, sem a ativação das precedentes, num verdadeiro “curto-circuito”. Mas, de qualquer maneira, por qualquer dos mecanismos citados, o processo termina por determinar uma formação difusa de fibrina na circulação, que, por sua vez, desencadeia uma fibrinólise reacional, com a formação de fragmentos de fibrinogênio, estabelecendo-se uma grave disfunção da hemostasia iniciada por este mecanismo de consumo (Rodríguez-Erdmann) e pela ação da fibrinólise, dirigida no sentido de bloquear a coagulação.

Em algumas outras entidades também tem sido encontrada a formação de fibrina e sua deposição nos vasos. Destas, as mais conhecidas são a síndrome hemolítica-urêmica e a púrpura trombó-

tica trombocitopênica. Estas entidades já foram objeto de discussão sumária em Capítulos precedentes. Possivelmente, em suas etiopatogenias obscuras apresentam um componente de coagulação intravascular disseminada. Mas este componente não representa o aspecto essencial destas condições, parecendo apenas tratar-se de um fenômeno correlato.

Diagnóstico

Na coagulopatia de consumo o plasma circulante tem propriedades similares às encontradas no soro: os fatores pró-coagulantes I, II, V e VIII foram consumidos, assim como as plaquetas. Do que se depreende que o diagnóstico de um caso clássico seja, em geral, fácil, bastando dispor-se de um laboratório capacitado para efetuar a dosagem dos diferentes fatores da coagulação.

Entretanto, a maioria dos casos não apresenta um consumo total dos fatores da coagulação, já que o estímulo pró-coagulante pode ser débil ou de caráter subcrônico, permitindo que o organismo aumente reacionalmente a síntese das proteínas da coagulação, o que leva a mascarar a existência de um consumo aumentado. Nestes casos, a presença de produtos de fragmentação da fibrina e do fibrinogênio é da maior importância, pois o organismo reage à coagulação disseminada com uma resposta fibrinolítica geralmente intensa. Estes produtos de

degradação do fibrinogênio e da fibrina podem ser detectados, com relativa facilidade, por vários métodos. É muito importante lembrar que muitas vezes somente a presença destes produtos fragmentados constitui a única evidência disponível da existência de coagulação intravascular disseminada. Estes produtos podem ser detectados por métodos imunológicos, com o teste de floculação dos produtos de degradação da fibrina (Ferreira e cols., 1962 e 1963) ou com a inibição da hemaglutinação de eritrócitos tanados, além de outras técnicas. Os produtos de degradação podem bloquear a polimerização dos monômeros de fibrinogênio, como está representado na Figura 23.3. A adição de etanol, protamina ou de soluções de elevada concentração iônica, torna esta polimerização possível, sendo este fenômeno, visível a olho nu, designado como “*paracoagulação*”, expressão utilizada por Derechin, que o descreveu em 1953. Um sem número de variações foram introduzidas no seu estudo, mas o seu real valor diagnóstico permanece duvidoso.

Os métodos mais recomendáveis para a demonstração dos produtos de degradação são os que utilizam a aglutinação das partículas de látex, originalmente descritos por Sánchez-Avalos em 1965. Outro método utiliza a estafilocagulase. Estas diferentes técnicas têm especificidades diferentes aos vários produtos de degradação. Por isto, sua interpretação pode ser diferente conforme a

técnica empregada (Marder, 1971).

Como salienta Merskey, não há, até o momento, uma só prova laboratorial que tenha valor diagnóstico absoluto. Todas são importantes, mas em conjunto. A *trombocitopenia*, indispensável para firmar o diagnóstico (pois a trombina e a fibrina formada “consomem” as plaquetas em circulação), constitui um elemento de diagnóstico diferencial importante, de grande sensibilidade, porém pouco específico, já que a trombocitopenia é um achado comum dependente de múltiplas causas etiopatogênicas. A *hipofibrinogenemia* foi historicamente o primeiro elemento valorizado na síndrome, que era denominada por isto “*defibrinação*”. Efetivamente a hipofibrinogenemia é uma “*conditio sine qua non*” para o diagnóstico de uma coagulopatia por consumo aguda. Sem embargo, outras formas de hipofibrinogenemias adquiridas devem ser excluídas: (Rodríguez-Erdmann, 1977): 1) As *fibrinólises primárias*, que são extremamente raras. 2) As coagulopatias por *síntese hepática deficiente* (“*non-consumptive-coagulopathies*”), que são extremamente frequentes e, infelizmente, não raramente confundidas com a coagulação intravascular disseminada. O diagnóstico diferencial encontra-se esquematizado na Tabela 23.1. Deve-se notar que os produtos de degradação encontram-se normais nestas hipofibrinogenemias secundárias à falha de síntese protéica, desde que o paciente não tenha sido transfun-

Tabela 23.1

Elementos para o diagnóstico diferencial entre a coagulação intravascular disseminada e a fibrinólise primária

	Coagulação intravascular	Fibrinólise primária
Fibrinogênio	Baixo	Baixo
Plaquetas	Baixas	Normais
Protrombina	Baixa	Normal
Fator V	Baixo	Baixo
Fator VIII	Baixo	Baixo
Produtos de degradação do fibrinogênio	Presentes	Presentes

dido. A grande importância deste por menor é que o mesmo pode constituir o único elemento de diferenciação entre a coagulação intravascular e esta forma de hipofibrinogenemia não consuntiva. Por isto, nos pacientes transfundidos o diagnóstico pode ser simplesmente impossível, pois a sobrevivência na circulação dos produtos de degradação neoformados excede à sobrevivência do fibrinogênio exógeno. 3) Condições de *hemodiluição*, especialmente com infusões salinas. 4) Hipofibrinogenemias associadas a certas *drogas* (asparaginase e ancrod).

Tratamento

Deve-se ter sempre em mente que o processo de coagulação intravascular disseminada é essencialmente dinâmico: por isto, um exame efetuado na sua vigência representa apenas o retrato de uma etapa e como tal deve ser considerado. De um modo geral, quando os exames são efetuados o processo encontra-se em sua etapa final, com deposição de fibrina na microvasculatura, determinando fenômenos de necrose isquêmica, e o sangue tornou-se incoagulável pelo consumo dos fatores pró-coagulantes e pela interferência dos fragmentos de fibrinogênio. Mas, mesmo assim, é essencial proceder à erradicação, quando possível, do mecanismo que desencadeou a síndrome, pois qualquer tentativa de reposição, na sua vigência, não trará qualquer benefício, pois a coagulação intravascular disseminada, como postula McCay, é um mecanismo de enfermidade e não a própria enfermidade, e como tal deve ser encarado. Por tudo isto, o paciente deve ser tratado como um todo, procedendo-se simultaneamente às medidas corretivas das intercorrências que desencadearam ou acompanham o quadro de coagulação intravascular disseminada, como por exemplo o choque ou distúrbios hidroeletrólitos. Particularmente importante é o reconhecimento precoce dos estados sépticos gram-negativos e seu tratamento vigoroso.

No que se refere especificamente ao tratamento do distúrbio da coagulação, é essencial recordar que estas alterações dependem fundamentalmente da ativa-

ção da protrombina em trombina. Assim, um agente anti-trombina de ação imediata, como a heparina, é a escolha lógica. É recomendável a administração intravenosa de 0,5 mg de heparina por kg de peso corporal (cerca de 60 unidades por kg) cada 4 horas. De um modo geral, nos quadros agudos, duas administrações são o suficiente. Nunca será demais enfatizar que nenhum paciente deve ser tratado com heparina sem que o diagnóstico esteja absolutamente estabelecido. O dano ocasionado pela administração intempestiva e indiscriminada da heparina é incalculável.

Do ponto de vista prático, as coagulopatias de consumo podem ser divididas em duas modalidades principais: uma forma *aguda* e outra forma *crônica* ou *intermitente*. Nas formas agudas da síndrome o estímulo pró-coagulante é de duração curta. O tratamento só deve ser administrado em casos reconhecidamente graves e por um período igualmente curto, mensurável em horas. Se for administrado após o momento da atuação do mecanismo não trará qualquer benefício, pois os fenômenos de microangiopatia isquêmica resultantes da deposição da fibrina não são influenciados pela ação anti-trombina da heparina. Nas emergências obstétricas, como o deslocamento prematuro da placenta, a síndrome pode ceder apenas com o esvaziamento do útero.

A segunda forma, representada pelas síndromes crônicas ou intermitentes, conseqüentes principalmente a hemangiomas ou tumores, pode circunstancialmente, no decurso do processo evolutivo, beneficiar-se com o tratamento anticoagulante.

Deve-se salientar que, nos casos com intensa reação fibrinolítica reacional, esta condição deve ser interpretada corretamente como mecanismo defensivo do organismo. Seu bloqueio com o ácido epsilon-aminocaprílico, ou outros agentes antifibrinolíticos, constitui grave erro, que vai contribuir para um maior depósito de fibrina na microcirculação, resultando num maior dano por angiopatia isquêmica. Evidências experimentais demonstram até mesmo que uma con-

duta diametralmente oposta, ou seja, a administração de agentes fibrinolíticos (estreptoquinase), tem dado resultados favoráveis em animais de experimentação (Rodríguez-Erdmann, 1964). Este tipo de conduta não foi relatado em patologia humana.

Por outro lado, a terapêutica substitutiva com fibrinogênio não apresenta uma indicação racional satisfatória. Os resultados práticos são também falhos, se não perigosos, pois a administração de um produto coagulável na presença de um sistema de coagulação ativado somente resultará em maior formação de fibrina, com sua maior deposição intravascular. Alguns autores postularam que a sua administração, após a administração de heparina, poderia ser benéfica. Entretanto, trata-se novamente de uma assertiva com bases racionais vagas, e a experiência clínica demonstra que, se for bloqueada de modo adequado a coagulação intravascular com heparina, os níveis de fibrinogênio irão recuperar-se rapidamente.

Referências bibliográficas

- Abildgaard, C.F.: Recognition and treatment of intravascular coagulation. *J. Pediat.* 74: 163, 1969.
- Bachman, F.: Disseminated intravascular coagulation. *Disease-a-month*. Dec. 1969 (Year Book Publ. Chicago).
- Brodsky, I., Meyer, A.N., Kahn, S.B. e Ross, E.M.: Laboratory diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Amer. J. clin. Pathol.* 50: 211, 1968.
- DeLee, J.B.: Case of a fatal hemorrhagic diathesis with premature detachment of placenta. *Am. J. Obst. & Gynec.* 44: 785, 1901.
- Derechim, M.: Paracoagulación fibrinolítica: um nuevo fenómeno vinculado ala fibrinólisis. *Prensa Med. Argent.* 60: 2763, 1953.
- Flethcher, A.P. et alii: Pathogenesis of the coagulation defect developing during pathologic plasma proteolytic ("fibrinolytic") states I, II, III. *J. clin. Invest.* 41: 896-917-935, 1962.
- Ferreira, H.C., Murat, L.G. e Ferri, R.G.: Rapid test for fibrinolysis in vivo. *Transfusion* 4: 21, 1964.
- Hjort, P.F., e Rapaport, S.I.: The Shwartzmann reaction. *Pathogenetic mechanisms and manifestations*. *Annual Rev. Med.* 16: 135, 1965.
- Marder, V.J., Shulman, N.R. e Carroll, W.R.: High molecular weight derivatives of human fibrinogen produced by plasmin, I and II. *J. Biol. Chem.* 244: 2111 e 2120, 1969.
- Merskey, C., et alii: a) The defibrination syndrome: clinical and laboratory diagnosis. *Brit. J. Haemat.* 13: 528, 1967. b) Diagnosis and treatment of intravascular coagulation. *Brit. J. Haematol.* 15: 523, 1968.
- Mettler, N. et alii: Aislamiento del agente causal del síndrome hemolítico. *Medicina (B.A.)* 23: 139, 1963. (Ver também *New Engl. J. Med.* 281: 1023, 1969).
- McKay, D.G.: *Disseminated Intravascular Coagulation*. Harper. New York, 1965.
- McKay, D.D. e Hargaretten, W.: Disseminated intravascular coagulation in virus diseases. *Arch. Int. Med.* 120: 129, 1967.
- Oliveira, H.P. e Marinho, H.M.: Hemorragia fatal post-partum com sangue incoagulável. *Med. Cir. Farmacia* 245: 406-413, 1956.
- Rodríguez-Erdmann, F.: Bleeding due to increased intravascular coagulation. Hemorrhagic syndromes caused by consumption of blood-clotting factors: Consumption-coagulopathies. *New Engl. J. Med.* 273: 1370, 1965.
- Rodríguez-Erdmann, F. et alii: Kasabach-Merritt syndrome: coagulo-analytical observations. *Amer. J. Med. Sci.* 261: 9-15, 1971.
- Rodríguez-Erdmann, F.: Syndromes of intravascular coagulation. *Surg. Ann.* 9: 1, 1977.
- Rodríguez-Erdmann, F. e Gutmann, R.D.: Coagulation in renal-allograft rejection. *N. Engl. J. Med.* 281: 1428, 1969.
- Schneider, C.L. e Engstrom, R.M.: Experimental pulmonary arterial occlusions: acute cor pulmonale simulating "obstetrical shock" of late pregnancy. *Amer. J. Obst. Gynecology*, 68: 691-705, 1954.
- Sánchez-Avalos, J.C.: Detección inmunológica de los productos de degradación del fibrinógeno: modificación de la técnica. *Rev. Assoc. Med. Argentina* 79: 460, 1965.
- Sherry, S.: Fibrinolytic agents. *Disease-a-month*, May 1969. Year Book Publ. Chicago.
- Verstraete, M.: Diagnostic et traitement de la coagulation intravasculaire diffuse. *Sem. Hôp. Paris* 44: 636, 1968.

Apêndice

Protocolos de poliquimioterapia para o tratamento das leucemias e dos linfomas

Nos capítulos dedicados às leucemias e linfomas foram abordadas as indicações terapêuticas referentes a estas condições. Foram então analisadas as indicações radioterápicas, os tratamentos monoquimioterápicos, e suas indicações. Também foram abordados os métodos de controle das complicações que podem surgir, tanto espontaneamente quanto resultantes do próprio tratamento. Por isto, neste Apêndice serão abordados apenas os aspectos técnicos concernentes às dosagens e métodos de administração dos tratamentos poliquimioterápicos. Acredita o autor que este destaque do contexto geral do livro traga facilidades práticas para consulta.

Os protocolos(*) aqui expostos foram objeto de cuidadosa seleção entre os publicados na literatura internacional, de acordo com os resultados obtidos, assim como sua exequibilidade em nosso

meio. Todos foram e continuam a ser utilizados rotineiramente no Hospital dos Servidores do Estado, tendo sua escolha sido o fruto de amplo debate entre os componentes do Setor de Hematologia do Hospital, Dras. Maria Tereza Attem e Lieselotte Laun e Drs. Saulo Rolim, Mixel Tenenbaum e Ernani Saltz.

Protocolos para tratamento da leucemia aguda

A leucemia aguda linfoblástica tem sido tratada no Hospital dos Servidores do Estado segundo o protocolo do Grupo Argentino para o Tratamento da Leucemia Aguda. Já os pacientes do Instituto de Pediatria Martagão Gesteira, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, têm sido tratados, pela Dra. Lieselotte Laun, obedecendo ao Protocolo VII do St. Jude Children's Research Hos-

(*) A expressão "protocolo", aplicada aos esquemas poliquimioterápicos, é, na verdade, uma impropriedade de linguagem. Deriva do fato destes esquemas terem sua origem em protocolos de estudos efetuados conjunta-

mente por várias instituições. Como seu uso se generalizou, no sentido de "esquema poliquimioterápico", foi decidido mantê-lo neste texto, com esta aceção.

pital, de Memphis, Tennessee, denominado "Total Therapy of Childhood Acute Lymphocytic Leukemia". Ambos os protocolos serão descritos neste sumário.

Já a leucemia mieloblástica — cujos resultados terapêuticos são ainda tão precários — tem sido tratada ou pela combinação daunoblastina-arabinosídeo-C ou pela associação arabinosídeo-C/Thioguanine. A primeira é utilizada nos pacientes mais jovens; a segunda é preferida nos indivíduos mais idosos, devido à cardiotoxicidade da daunoblastina. Não havendo resposta ou na recaída, é utilizado o programa denominado COAP (Ciclofosfamida - Oncovin - Arabinosídeo-C - Prednisona).

Leucemias linfoblásticas

Protocolo G.A.T.L.A. (10-LA-72):

Plano de tratamento —

A. Fase I — Indução da remissão (de 3 a 7 semanas):

Sulfato de vincristina:

1,5 mg m² por semana

I.V.

Prednisona: 40 mg por m²
diariamente, oral.

Administrar esta combinação durante 4 semanas. A vincristina é injetada nos dias 1º, 8º, 15º e 22º. Do dia 22 ao dia 29 fazer punção de medula óssea. Se houver remissão completa (M-1), passar à fase seguinte. Se ainda houver número apreciável de células blásticas (medula M-2 ou M-3), continuar com a mesma combinação, porém acrescentando Daunoblastina: 1 mg por kg por semana, I.V. Após duas doses (nos dias 29 e 36), repetir a medula óssea no dia 43. Se foi obtida a remissão completa (M-1), passar à fase seguinte. Não sendo obtida remissão completa (medula M-2 ou M-3), administrar outras duas doses (dias 43 e 50). No 57º dia é efetuada novamente punção da medula óssea: caso não se obtenha remissão completa, o caso é considerado como resistente ao tratamento e deve ser utilizado um esquema alternativo.

B. Fase II — imediatamente após a obtenção da remissão completa, os pacien-

tes recebem o tratamento "profilático" no sistema nervoso central.

O tratamento é iniciado com uma injeção intratecal de 12 mg por m² de metotrexate. A ampola de 50 mg é dissolvida em 20 ml de água destilada para esse fim. Logo após esta injeção o paciente é submetido à irradiação de todo o crânio, incluindo, na parte anterior, o lobo frontal e a metade posterior do globo ocular, inclusive o disco óptico; na parte superior, toda porção superior do crânio; na parte posterior o occipit; na parte inferior até a 0.5 cm da base do crânio, estendendo até o nível da 2ª vértebra cervical. A parte anterior dos olhos deve ser protegida. O paciente deve ser tratado por dois campos opostos, paralelos. O tratamento é efetuado com equipo de megavoltagem (⁶⁰Co). Dose total: 2.400 rads, com uma dose diária de 200 rads (linha média). Duração total: 16 dias, de segundas às sextas-feiras, com repouso nos sábados e domingos. Simultaneamente é injetado 12 mg/m² de metotrexate na raque, duas vezes por semana. Total de 5 injeções.

A cada punção lombar é efetuada raquimanometria e contagem do número de células do líquido, com exame citológico do sedimento obtido por citocentrifugação, corado por método pan-ótico. Se o paciente apresentar mais de 10 células mononucleares por mm³ e o exame demonstrar a presença de blastos, o caso será considerado como de meningopatia leucêmica e será tratado somente com metotrexate intratecal.

Fase III — Tratamento de manutenção — duração: 3 anos.

Os pacientes recebem 6-mercaptopurina por via oral, na dose de 2,5 mg/kg por dia, e metotrexate 15 mg/m² duas vezes por semana, oral ou intramuscular. Estas doses são aproximadas, devendo ser ajustadas individualmente conforme a tolerância do paciente. Outros paciente, neste estudo, receberam a 6-mercaptopurina na dose de 400 mg/m² uma vez somente por semana, por via oral, e o metotrexate na dose de 30 mg/m² também somente uma vez por semana, oral ou intramuscular.

Cada três meses os pacientes efetuam punção de medula óssea e punção lombar. Nestas ocasiões recebem: sulfato de vincristina, 1,5 mg/m² I.V. e, durante 7 dias, 40 mg/m² de prednisona. Nesta semana é suspensa a administração de 6-mercaptopurina e de metotrexate.

Num grupo de pacientes deste estudo foi efetuada, após a Fase I, de indução e antes da Fase II, de tratamento do sistema nervoso central, uma fase dita de "intensificação", a administração de arabinosídeo-C na dose de 100 mg/m² por dia, durante 5 dias e a administração, no primeiro dia desta série, de 600 mg/m² de ciclofosfamida.

Os resultados deste estudo, conforme o relatório de dezembro de 1975, avaliando um total de 410 pacientes, revelaram um resultado comparável aos obtidos em outros centros com esquemas semelhantes. Não houve qualquer diferença entre o grupo que recebeu a fase dita de intensificação (arabinosídeo-C + ciclofosfamida) e o que não recebeu. Portanto, o esquema, com as 3 fases citadas, pode ser considerado como adequado e recomendável para o tratamento clínico das leucemias linfoblásticas, tanto as de alto risco, como as de risco usual (ver Capítulo XV).

Protocolo VII do St. Jude Children's Hospital

Este protocolo é dirigido pelos Drs. R.J.A. Aur, H.O. Hustu, M.S. Verzosa e A. Wood, no St. Jude Children's Research Hospital, de Memphis, Tennessee. Tem sido utilizado pela Dra. Lieselotte Laun, conforme trabalhos apresentados nos Congressos do Colégio Brasileiro de Hematologia em Curitiba em 1973 e Recife, 1975.

Plano de tratamento

A. Fase I — Indução de remissão (4 a 6 semanas):

- Prednisona 40 mg/m² via oral, 28 a 42 dias.
- Sulfato de vincristina 1,5 mg m² IV, uma vez por semana, 4 a 6 semanas.

B. Fase II-A — Profilaxia da leucemia do SNC: (2 1/2 a 4 semanas):

Entrando o paciente em remissão (medula M-1 = medula óssea com menos de 5% de linfoblastos + "stem cells" e menos de 40% de linfócitos + linfoblastos + "stem cells"), o paciente passa à fase da irradiação do crânio (2.400 R em 2 1/2 semanas) e introdução de metotrexate intratecal (12 mg/m² duas vezes por semana, cinco vezes).

C. Fase II-B — Continuação da quimioterapia: (2-3 anos)

- 6-Mercapto-purina (6-MP) —
50 mg/m²/diário, oral
- Ciclofosfamida (Ciclo) —
200 mg/m²/semanal, oral
- Metotrexate (MTX) —
20 mg/m²/semanal, oral

Estes esquemas apresentados são opções estudadas no Protocolo. A fase inicial foi igual em todos os pacientes, assim como a Fase II-B. No entanto, no que se refere à Fase II-A (referente à profilaxia do sistema nervoso central), os pacientes foram colocados em vários grupos: um fazia o esquema exposto anteriormente; outros acrescentavam "pulsos" de vincristina e prednisona; um grupo foi submetido apenas à irradiação crânio-espinal e outro recebeu radiação crânio-espinal e pulsos de vincristina e prednisona. O objeto foi comparar o efeito destes diferentes esquemas para a "profilaxia" da meningo-encefalite leucêmica, assim como avaliar sua tolerância. Como no grupo estudado pela Dra. Laun foi adotado apenas o esquema de irradiação craniana + metotrexate intratecal, apenas este foi descrito com detalhes. Parece ser um método eficiente no sentido de prevenir as complicações neurológicas, com um nível aceitável de toxicidade. No Estudo V, do mesmo Grupo, de 34 crianças tratadas com este esquema (2.400 rads no crânio + metotrexate intratecal 2 vezes por semana) apenas 2 desenvolveram meningo-patia leucêmica no prazo que decorreu de junho de 1968 a abril de 1970. Estudos posteriores confirmaram a efi-

cácia deste tratamento, podendo, pois, ser adotado como rotina.

Leucemia mieloblástica

Como já foi salientado no Capítulo sobre as leucemias no adulto, o tratamento das leucemias mieloblásticas continua altamente insatisfatório (Crosby, Clarkson, Crowther e cols., Levi e cols., Nori e cols., Bernard e cols.). O tratamento revela-se particularmente ineficiente nos pacientes mais idosos, sobretudo na faixa acima de 60 anos, onde se observa que os pacientes tratados pela maioria dos cursos de poliquimioterapia propostos apresentam uma sobrevida mais curta que os pacientes cuidados apenas com medidas gerais, "*supportativas*". (Crosby). Isto é particularmente verdadeiro nas formas denominadas, pelos autores franceses, "*oligoblásticas*" (Bernard).

Os esquemas que têm sido utilizados com sucesso relativo empregam sobretudo a combinação daunoblastina/arabinosídeo-C (Crowther e colaboradores, 1973; Yates e colaboradores, 1973) e arabinosídeo C/thioguanine (Gee e Clarkson). A leucemia pró-mielocítica representa uma exceção, respondendo de modo preferencial, e com grande sensibilidade, à daunoblastina isoladamente (J. Bernard).

O índice de remissões completas obtidas por Crowther e cols. atingiu a cifra de 58% para todos os pacientes e de 82% para os pacientes que não faleceram 30 dias após o início do tratamento, isto é, que receberam uma dose adequada da medicação. A sobrevida, entretanto, continua insatisfatória: a mediana para os pacientes que obtiveram remissão foi apenas de 50 semanas. Os pacientes que não obtiveram remissão sobreviveram apenas um mês. Os métodos de manutenção da remissão foram considerados muito precários. Já no estudo de Gee e Clarkson, do Memorial Sloan-Ketterin de New York, o índice de remissões obtidas com a associação arabinosídeo-C/thioguanine foi de 19 em 36 pacientes. Os pacientes foram mantidos com doses mais espaçadas de arabinosí-

deo-C/thioguanine. A sobrevida média dos pacientes que responderam ao tratamento foi de 23 meses (92 semanas); os pacientes que não responderam sobreviveram apenas 4 meses. A sobrevida média de todos os pacientes foi de 10,5 meses. Infelizmente estes dados representam um progresso muito discutível desde o início da quimioterapia da leucemia mieloblástica (Dameshek). Num esforço para melhorar estes precários resultados, os pesquisadores do Sloan-Kettering (Clarkson e cols., 1975), projetaram o protocolo designado como "L-6", no qual a indução é efetuada com arabinosídeo-C/thioguanine, mas apresenta a particularidade de utilizar na manutenção da remissão quase todas as drogas conhecidas para o tratamento da leucemia aguda: vincristina, metrotexate, BCNU, hidroxiuréia, daunorubicina, L-asparaginase. A duração média da remissão com este protocolo L-6 foi apenas de 12 meses. Nos pacientes que atingiram remissão completa, atingiu a 24 meses.

Um protocolo igualmente elaborado foi desenvolvido pelo Southwest Chemotherapy Group, em Houston. Denomina-se COAP, e seus resultados foram publicados por Bodey e colaboradores em 1974. Utiliza a combinação ciclofosfamida, onconvin, arabinosídeo-C e prednisona. O índice de remissões no grupo total de pacientes tratados foi de 48%, e de 91% nos pacientes recebendo uma dose "adequada" de tratamento. O principal motivo alegado sobre a superioridade do COAP sobre os outros regimes de tratamento foi a duração da remissão: uma média de 80 semanas para os pacientes que obtiveram remissão completa.

Estes três protocolos têm sido adotados no Hospital dos Servidores do Estado. A associação arabinosídeo-C/thioguanine (por vezes substituído pela 6-mercaptopurina) tem sido utilizada nos pacientes como a primeira escolha geral. A associação daunoblastina-arabinosídeo-C tem sido empregada para pacientes mais jovens (nunca acima de 50 anos). A associação COAP tem sido em-

pregada quando estes protocolos mais simples não induzem remissão.

Protocolo daunoblastina/arabinosídeo-C
(Crowther e colaboradores, 1973).

O tratamento de indução consiste em cursos de 5 dias, com 10 dias de intervalo. O curso de 5 dias é iniciado com a injeção intravenosa de 1,5 mg de daunoblastina por kg/peso corporal (55 mg/m^2) no dia 1º. O arabinosídeo-C é administrado do dia 1º ao dia 5, na dose de 2 mg/kg de peso corporal, (70 mg/m^2), também por via intravenosa, de uma só vez nas 24 h. Interrupção no 6º dia, reinício com intervalo de 10 dias. O ciclo é repetido até obtenção da desapareição das células leucêmicas no sangue periférico e na medula óssea. Havendo hipocelularidade medular grave, mesmo com persistência de células blásticas, aguardar recuperação do episódio hipoplástico. Efetuar controle medular cada 10 dias.

Protocolo arabinosídeo-C/thioguanine
(Gee e Clarkson, 1969).

O tratamento de indução consiste na administração de 2,5 mg de Thioguanine por kg de peso corporal (via oral), seguida 6 a 8 horas depois para injeção de 3,0 mg de arabinosídeo-C por kg de peso corporal (via intravenosa). A medicação I é administrada diariamente até obtenção da remissão, ou interrupção pelo advento de fenômenos mielotóxicos graves.*

Protocolo COAP

(Bodey e colaboradores, 1974)

O tratamento de indução consiste: Dia 1º) Vincristina 2 mg intravenosos; Dias 1º ao 5º) Prednisona, 25 mg 4 vezes por dia, por via oral; Arabinosídeo-C, 100 mg/m^2 por via venosa; ciclofosfamida, 100 mg/m^2 por via venosa. O arabinosídeo-C e a ciclofosfamida são divididos em 3 doses diárias, injetadas cada 8 horas, rapidamente, na veia. Os cursos de tratamento são instituídos com duas semanas de intervalo, isto é, cada novo ciclo começa 9 dias após o término do último. O segundo ciclo é administrado

independente do resultado do exame do sangue periférico e da medula óssea. Pode, inclusive, ser iniciado mais cedo se houver recrudescimento do processo leucêmico no sangue periférico. Os cursos subsequentes devem ser postergados se houver hipocelularidade medular ou se o paciente for acometido por infecções ou hemorragias. O tratamento é mantido até a obtenção da remissão completa, ou se o paciente evidenciar doença em atividade ("progressive disease") após a administração mínima de 5 ciclos.

A dosagem dos cursos subsequentes é regulada pela resposta do paciente ao curso precedente. A dosagem é reduzida para os pacientes cuja medula óssea tornou-se hipocelular, acompanhada de uma redução significativa de células leucêmicas. A dosagem é mantida para os pacientes cuja medula persistiu normocelular, com uma redução de células leucêmicas. A dosagem é aumentada para os pacientes cuja medula óssea não demonstrou qualquer melhoria. As modificações recomendadas foram de mais ou menos 25% da dose precedente. As doses de prednisona e de vincristina não devem ser alteradas. Antes de cada curso (ou ciclo) de tratamento, efetua-se uma punção da medula óssea. O estudo do sangue periférico é efetuado 3 vezes por semana. Estudos da função hepática são efetuados semanalmente.

Manutenção da remissão

Como já foi salientado, todos os esquemas de manutenção da remissão na leucemia mieloblástica são extremamente insatisfatórios. No protocolo de Crowther e colaboradores foram utilizados dois esquemas: um grupo recebeu 6-mercaptopurina na dose de 70 mg/m^2 por via oral, diariamente, e metotrexate na dose de 12 mg/m^2 por via oral, duas vezes por semana. O segundo grupo recebeu imunoterapia, além de uma série de 4 a 6 semanas da associação mercaptopurina/metotrexate. A imunoterapia foi

(*) No caso de não se dispor de Thioguanine, que o Laboratório Wellcome inexplicavelmente não distribui no Brasil, utilizar Purinethol (6-mercaptopurina) na dose de 3 mg por kg de peso corporal, por dia.

efetuada com BCG Glaxo — vacina percutânea (10 mg/ml; $150-750 \times 10^6$ de organismos viáveis/ml) e administração de células leucêmicas irradiadas. A remissão mediana para os pacientes recebendo apenas quimioterapia foi de 30 semanas. A mediana para os pacientes recebendo quimioterapia + imunoterapia foi acima de 40 semanas.

No protocolo da associação arabinosídeo C-thioguanine, Gee e Clarkson efetuaram a manutenção administrando thioguanine na dose de 2,5 mg/kg de peso corporal, por via oral, 4 a 5 vezes por semana, e arabinosídeo-C, na dose de 3,0 mg/kg de peso corporal, por via venosa, uma ou duas vezes por semana.

No Protocolo COAP os pacientes que obtiveram remissão completa receberam três ciclos adicionais de medicamentos, com intervalo de 2 a 3 semanas. Após esta fase, denominada "consolidação", os pacientes receberam cursos de 5 dias de COAP com intervalos de 3 a 4 semanas, até a recaída da doença.

Protocolos para o tratamento dos Linfomas

São muito numerosos os protocolos projetados para a poliquimioterapia dos linfomas. O grupo de hematologistas do Hospital dos Servidores do Estado tem experiência com o MOPP, o COP e com um protocolo, ainda em fase experimental, proposto pelo Grupo Argentino para o Tratamento da Leucemia Aguda (GATLA). Estes três protocolos serão descritos com detalhes. Os cuidados referentes ao seu uso, assim como as possíveis complicações, foram descritos no Capítulo sobre os linfomas.

Protocolo MOPP

Os resultados deste Protocolo no tratamento das formas avançadas da doença de Hodgkin (III e IV, A e B) foram publicados por DeVita e colaboradores em 1970. O estudo efetuado no National Cancer Institute revelou uma porcentagem de 81% de remissões completas, ou seja, 35 de 43 pacientes analisados. Esta alta porcentagem de remissões, assim como sua excepcional durabilidade,

fizeram deste protocolo o tratamento de escolha das formas avançadas da doença de Hodgkin. É uma forma de tratamento nitidamente superior aos esquemas com três medicamentos, como o COP (Luce e colaboradores, 1971), e até o momento nenhum esquema com cinco medicamentos, como por exemplo o MOPP com bleomicina (MOPP 4SWCCSG), demonstrou qualquer superioridade (Carter e Goldmith, 1976). Sua indicação na doença de Hodgkin já foi discutida no Capítulo XIX, e sua posição entre as várias modalidades de tratamento desta condição encontra-se muito bem resumida na Figura 19, tomada de Cline e Haskell (1975). (Ver Capítulo XIX).

O acrônimo MOPP deriva de "Mustargen", mostarda nitrogenada, nome comercial no Brasil "Onco-Cloramin", Simes; "Oncovin", sulfato de vincristina, com o mesmo nome comercial no Brasil (Lilly); "procarbazine" = metilhidrazina, nome comercial "Natulanar", Roche; e prednisona. No esquema, são administrados no 1º dia e no 8º dia 6 mg de mostarda nitrogenada por m² e 1,4 mg de vincristina, por via venosa. Dos dias 1º ao 14º administra-se, por via oral 100 mg/m² de metilhidrazina e 40 mg/m² de prednisona. A medicação é interrompida no 15º dia e reiniciada no 28º dia. O esquema encontra-se representado na figura A-1. O ciclo completo de tratamento compreende 6 séries completas de MOPP, utilizando-se a prednisona apenas no 1º e no 4º ciclo.

Não é muito divulgado o fato de que entre os 43 pacientes, objetos desta série de DeVita e colaboradores, 12 receberam ciclofosfamida no lugar da mostarda nitrogenada na dose de 650 mg por m². Não houve qualquer diferença de comportamento na evolução destes pacientes em relação aos tratados com mostarda. ("C-MOPP").

A análise em 1973 deste grupo inicial de 43 pacientes (Canellos e colaboradores, 1973) revelou que, dos 35 que entraram em remissão completa, 15, ou seja 43%, permaneceram livres de doença, sem necessidade de qualquer trata-

mento complementar. Os outros 20 recaíram e tiveram de receber novos cursos de MOPP. Destes, 9 encontravam-se vivos em 1972. Portanto, nesta ocasião encontravam-se vivos 24 dos 35 pacientes que tiveram remissão completa, ou seja, 68,5% dos componentes deste grupo estavam vivos após um prazo mínimo de 5 anos (a série inicial compreendeu doentes que entraram no protocolo de janeiro de 1964 a julho de 1967). Em contraposição, no grupo dos pacientes que não obtiveram remissão completa apenas um encontrava-se vivo após 55 meses do início do tratamento.

O protocolo COP

De junho de 1966 a abril de 1968 um grupo de 287 pacientes foi estudado pelo Southwest Cancer Chemotherapy Study Group, utilizando o Protocolo denominado COP. O grupo compreendia 107 casos de Hodgkin, 74 de linfossarcoma, 66 de reticulosarcoma e 15 de linfoma folicular; 16 casos não foram computados por desvios do protocolo.

Os medicamentos e doses utilizadas foram: Ciclofosfamida 800 mg por m²; sulfato de vincristina 2 mg; prednisona 60 mg por m² por 5 dias, seguindo-se 3 dias com doses decrescentes, usualmente 40, 20 e 10 mg por dia. Pacientes considerados como portadores de reserva medular deficiente receberam uma dose de 400 mg por m² de ciclofosfamida, mantendo-se as mesmas doses de vincris-

tina e prednisona. Os pacientes com mais de 65 anos receberam o máximo de 1 mg de vincristina por curso de tratamento. A dosagem de ciclofosfamida foi ajustada após cada ciclo a fim de produzir a menor mielodepressão possível. O tratamento completo consistiu de 6 cursos de COP, com um intervalo de 14 dias. Obtendo-se remissão completa, os pacientes receberam mais 4 cursos adicionais, com intervalo de 14 dias. Nos pacientes que obtiveram apenas uma remissão parcial, o tratamento foi mantido até obtenção de remissão completa. Nos pacientes que não obtiveram benefícios após 6 séries de tratamento, o mesmo foi interrompido.

Os resultados deste estudo, publicados em 1971 (Luce e colaboradores), demonstraram que o esquema é inferior ao MOPP para o tratamento da doença de Hodgkin, obtendo-se apenas 36% de remissões completas nesta condição. Entretanto, nos pacientes com linfossarcoma foram obtidas 50% de remissões completas, e nos de reticulosarcoma 39%. Este índice de remissão compara favoravelmente com protocolos de 4 ou 5 drogas, sendo por isto, até o momento, o COP considerado como um esquema satisfatório para os denominados "linfomas não-Hodgkin". A utilização de protocolos denominados COPP(*) nas quais

(*) COPP = "Ciclofosfamida + Oncovin + Prednisona + Procarbazina".

Esquema MOPP

Dias	1	2-7	8	9	14	28
Drogas: mg/m²						
Vincristina	1,4		1,4			Sem medicação
Mostarda nitro- genada	6		6			
Procarbazina	100					
Prednisona (*)	40					

(*) Somente no 1º e no 4º ciclo

Figura A-2 — Esquema original do MOPP, segundo DeVita e colaboradores 1970).

há adição de procarbazina (metil-hidrazina) (Morgenfeld e colaboradores, 1974, Stein e colaboradores, 1974), não parece oferecer vantagens adicionais para o controle destas condições, ao contrário do que sucede na doença de Hodgkin.

Protocolo de linfomas G.A.T.L.A.

O Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (G.A.T.L.A.), orientado por Santiago Pavlovsky, estuda, desde 1972, um Protocolo que é aplicado nos pacientes de estágio I e II-A, após irradiação "in mantle" ou em Y invertido, conforme a doença seja supra ou infradiafragmática, seguida de 6 séries de poliquimioterapia. Nos estágios I e II B e III e IV, A ou B, o paciente não é irradiado, sendo imediatamente tratado pelo esquema de poliquimioterapia. Um grupo de pacientes recebe:

Ciclofosfamida

600 mg/m²/I.V. 1º dia (C)

Vinblastina

6 mg/m² I.V. 1º dia (V)

Procarbazina

100 mg/m²/oral 1º ao 14º dia (P)

Prednisona

40 mg/m²/oral 1º ao 14 dia (P)

Outro grupo de pacientes, selecionado ao acaso no grupo em estudo, recebe:

CCNU

75 mg/m²/oral 1º dia (C)

Ciclofosfamida

600mg/m²/I.V. 1º dia (C)

Vinblastina

6 mg/m²/I.V. 1º dia (V)

Procarbazina

100 mg/m²/I.V. 1º ao 14º dia (P)

Prednisona

40 mg/m²/I.V. 1º ao 14º dia (P)

A procarbazina pode ser iniciada no 2º dia na dose de 50 mg por m², passando a 100 mg por m² se a intolerância gastrointestinal for severa. O CCNU, a procarbazina, a ciclofosfamida e a vinblastina serão reduzidas a 75% de sua dose total se a leucocitometria estiver entre 3 a 4.000 glóbulos por mm³, e a apenas 50% se a leucocitometria encontrar-se entre 2 a 3.000 p. mm³. Abaixo desta cifra deve-se aguardar uma semana para administrar a poliquimioterapia. O tratamento completo compreende 6 ciclos. O CCNU é administrado apenas nos ciclos 1, 3 e 5. Os ciclos são reiniciados cada 28 dias.

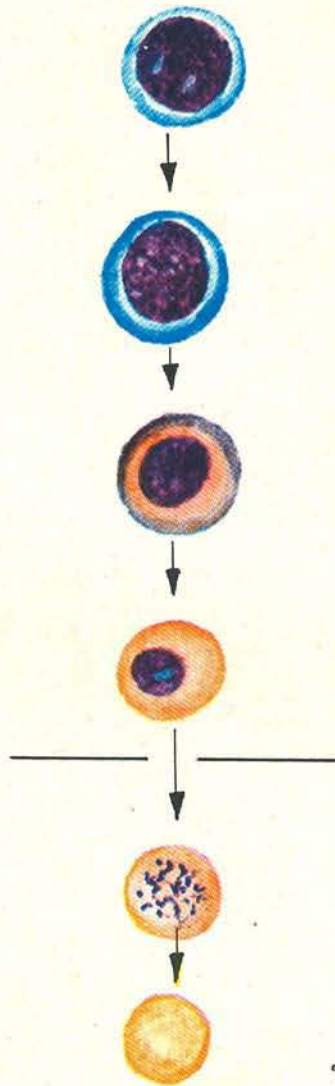
Segundo o relatório de dezembro de 1975, haviam sido estudados 264 casos de doença de Hodgkin, dos quais 183 completaram 6 ciclos de tratamento, e 169 de linfomas não-Hodgkin, dos quais 92 completaram 6 ciclos. Foram obtidos 75% de remissões completas na doença de Hodgkin e 49% nos linfomas não-Hodgkin.

Referências bibliográficas

- Aur, R.J.A. et alii: Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphocytic leukemia. *Blood*, 37: 272, 1971.
- Bernard, J. Jacquillat, C. e Weil, M.: Treatment of acute leukemia. *Semin. Hematon.* 9: 181, 1972.
- Bodey, G.P., Coltman, C.A. Freireich, E.J. et alii: Chemotherapy of acute leukemia. Comparison of Cytarabine alone and in combination with vincristine, prednisone and cyclophosphamide. *Arch. Intern. Med.* 133: 260, 1974.
- Canellos, G.P., Young, R.C., Berard, C.W. e DeVita, V.T.: Combination chemotherapy and survival in advanced Hodgkin's disease. *Arch. Intern. Med.* 131: 388, 1973.
- Carter, S.K. e Goldsmith, M.: Combination chemotherapy and combined modality approaches to Hodgkin's Disease. In M.J. Lacher (ed.): *Hodgkin's Disease*. John Wiley & Sons. New York. 1976. Pg. 193.
- Clarkson, B.: Acute myelocytic leukemia in adults. *Cancer*, 30: 1573, 1972.
- Clarkson, B., Dowling, M.D., Gee, T. Cunningham, I.B. e Burchenal, J.H.: Treatment of acute leukemia in adults. *Cancer* 36: 775, 1975.
- Cline, M.J. e Haskell, C.M.: *Cancer Chemotherapy* — Second Ed. — W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1975.
- Crosby, W.H.: The treatment of acute granulocytic leukemia. The tempered approach. In: F.J. Ingelfinger e cols.: *Controversy in Internal Medicine*. W.B. Saunders. Philadelphia. 1974. Pg. 610.
- Crowther, D., Powles, R.L. Bateman, C.J.T. et alii: Management of adult acute myelogenous leukaemia. *Brit. Med. Jour.* 42: 131, 1973.
- DeVita, V.T., Serpick, A.A. e Carbone, P.P.: Combination Chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's Disease. *Ann. Int. Med.* 73: 881, 1970.
- Gee, T.S., Yu, K.P. e Clarkson, B.D.: Treatment of adult acute leukemia with arabinosylcytosine and thioguanine. *Cancer* 23: 1019, 1969.
- Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA): Protocolo de Linfomas Estadios, I, II, III y IV — 11 — Linfomas — 72. P. de Melo 3081. Buenos Aires. Argentina.
- Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) — Protocolo de tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda 10-LA-72. Buenos Aires. Argentina.
- Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) — Minutas de la Reunion del 11 de Diciembre de 1975. Buenos Aires. Argentina.
- Levi, J.A., Vincent, P.C. e Gunz, F.W.: Combination chemotherapy of adult acute non-lymphoblastic leukemia. *Ann. Intern. Med.* 76: 397, 1972.
- Luce, J.K., Gamble, J.F., Wilson, H.E. et alii: Combined cyclophosphamide, vincristine and prednisone therapy of malignant lymphoma. *Cancer*. 28: 306, 1971.
- Morgenfeld, M.C. et alii: Combined cyclophosphamide, vincristine, Procarbazine and prednisone (COPP) therapy of malignant lymphoma. *Cancer*: 36: 1241, 1975.
- Nori, K., Suga, M. Uzuka, Y e Yamagata, K.: Remission induction and maintenance therapy for acute leukemia in adults. *Jap. J. Clin. Hematol.* 15: 592, 1974.
- St. Jude Children's Research Hospital: Total Therapy of Acute Lymphocytic Leukemia — Study IV — Study VII — Study VIII. 332 N. Lauderdale. Memphis. Tennessee 38101. EE.UU.
- Stein, R.S. et alii: Combination chemotherapy of lymphomas other than Hodgkin's Disease. *Ann. Int. Med.* 81: 601, 1974.
- Yates, J.W., G.Holland, J.F. Wallace Jr., H.J. et alii: Intensive induction treatment of acute myelocytic leukemia. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 15: 178. 1974 (abstr.).

Planchas em cores

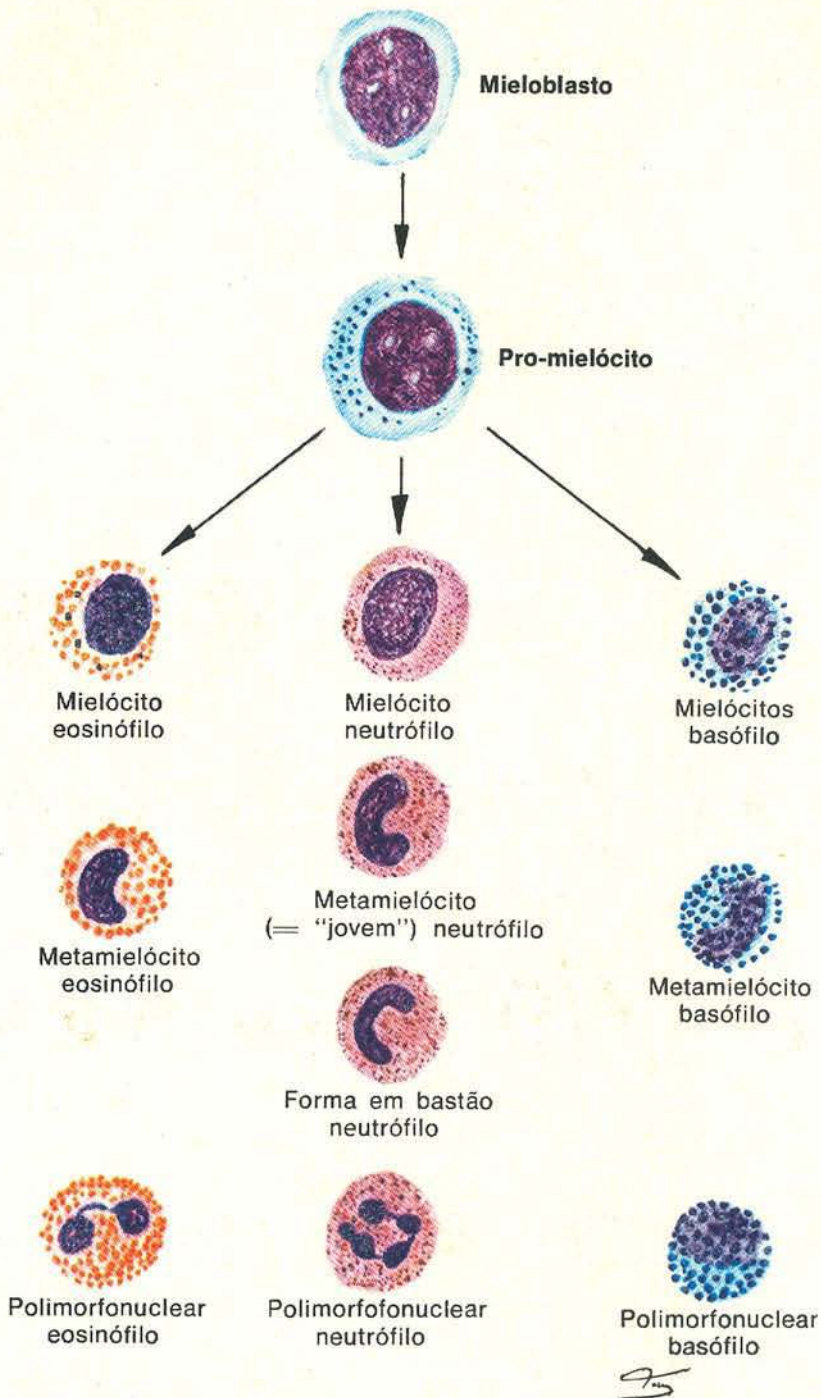
Desenhadas pelo Autor

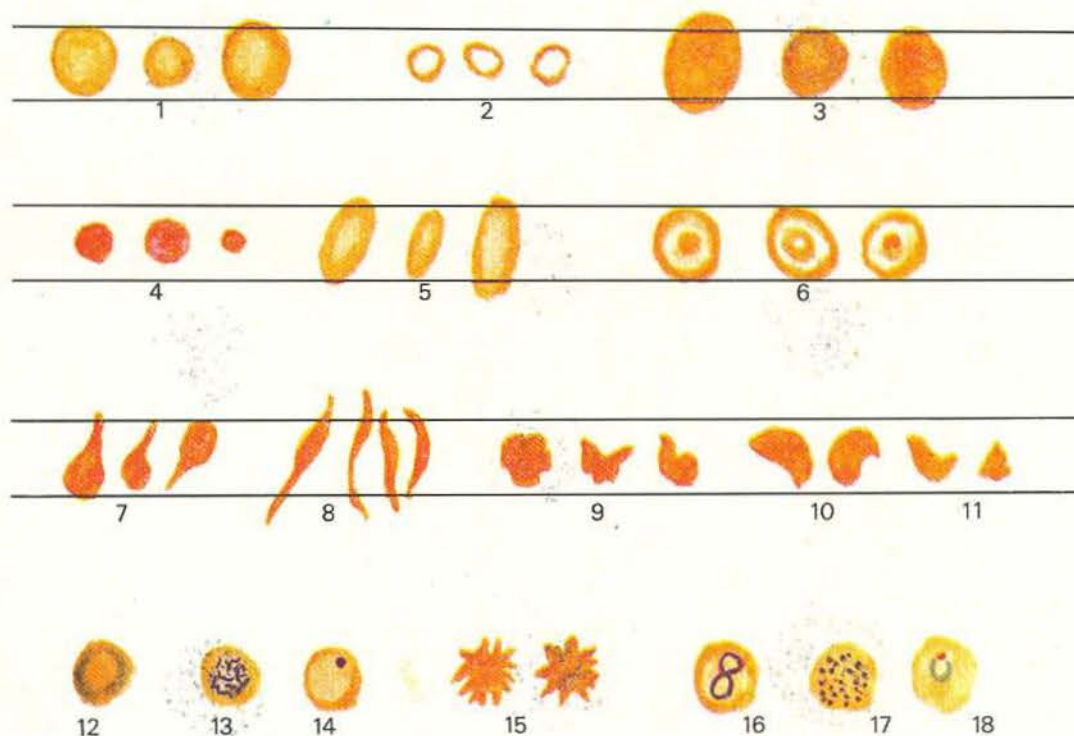


Plancha "A"

Esquema da eritropoiese normal. Vêm-se do alto para baixo: 1) Pro-eritroblasto. 2) Eritroblasto basófilo. 3) Eritroblasto policromático. 4) Eritroblasto ortocromático. 5) Policromático corado por azul brilhante crezil: "reticulócito". 6) Eritrócito normal. A

linha horizontal representa a passagem da medula óssea para o sangue periférico de um modo esquemático, pois os reticulócitos co-existem na medula óssea.

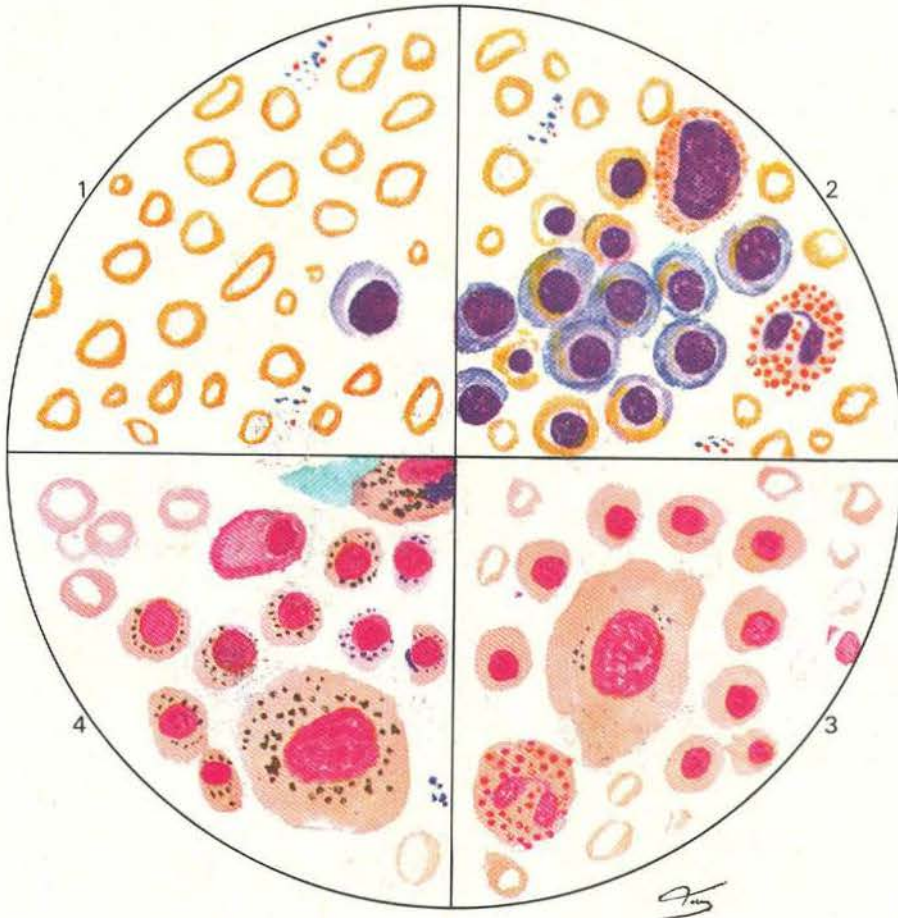




Plancha "C"

Principais alterações morfológicas eritrocitárias: 1) Eritrócitos normais. 2) Hipocromia e microcitose. 3) Macrocitose, 4) Esferocitose. 5) Ovalocitose. 6) Hemácias em alvo. 7) Hemácias em lágrima. 8) Hemácias em foice. 9) Esquizócitos. 10) Hemácias em capacete. 11) Fragmento de eritrócito. 12) Policrom-

atófilo. 13) Reticulócito (corado por azul brilhante crezil + Giemsa). 14) Corpúsculo de Howell-Jolly. 15) Equinócitos ("burr cells". 16) Anel de Cabot. 17) Ponteados basófilos. 18) Plasmodium intraeritrocitário.

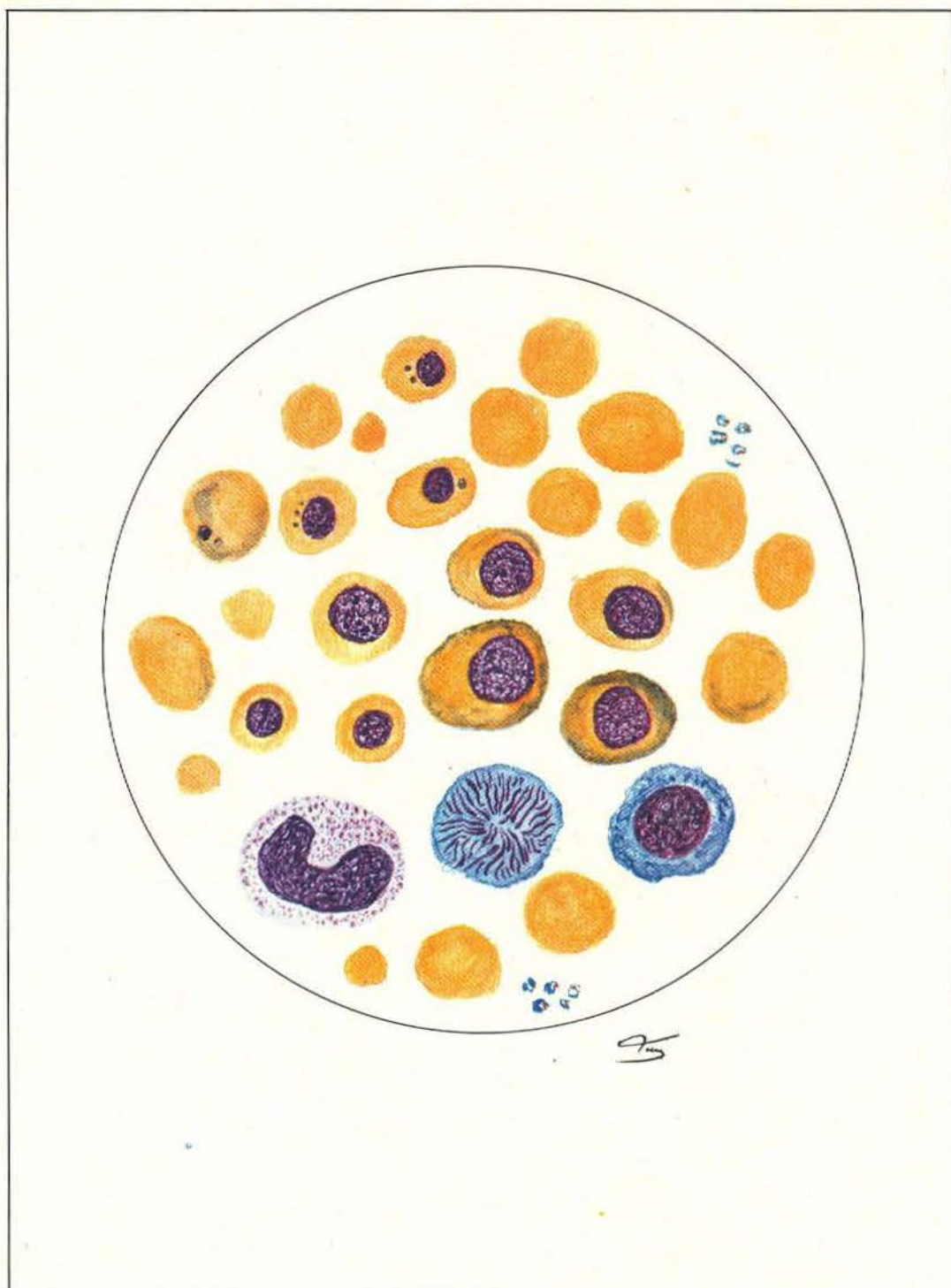


Plancha "D"

Aspectos citomorfológicos da hipossiderose. 1) Eritrócitos com acentuada aniso-microcitose e hipocromia: comparar o diâmetro das hemácias com o linfócito. 2) Medula óssea de anemia ferropriva: hiperplasia normoblástica; eritroblastos em sua maioria incompletamente hemoglobinizados. 3) Medula óssea corada pela técnica de Perls (reação com ferrocianeto seguida por contra-coloração pela safranina). Vê-se uma célula reticular contendo escassos grânulos de ferro (corados em azul = ferro-

cianeto férrico) envolvida por eritroblastos praticamente sem grânulos de ferro. 4) Medula óssea de anemia sideroblástica, para comparação: célula reticular repleta de ferro; eritroblastos com grânulos de ferro em "anel" (distribuição mitocondrial); no canto superior vê-se uma mancha azul de ferro extracelular.

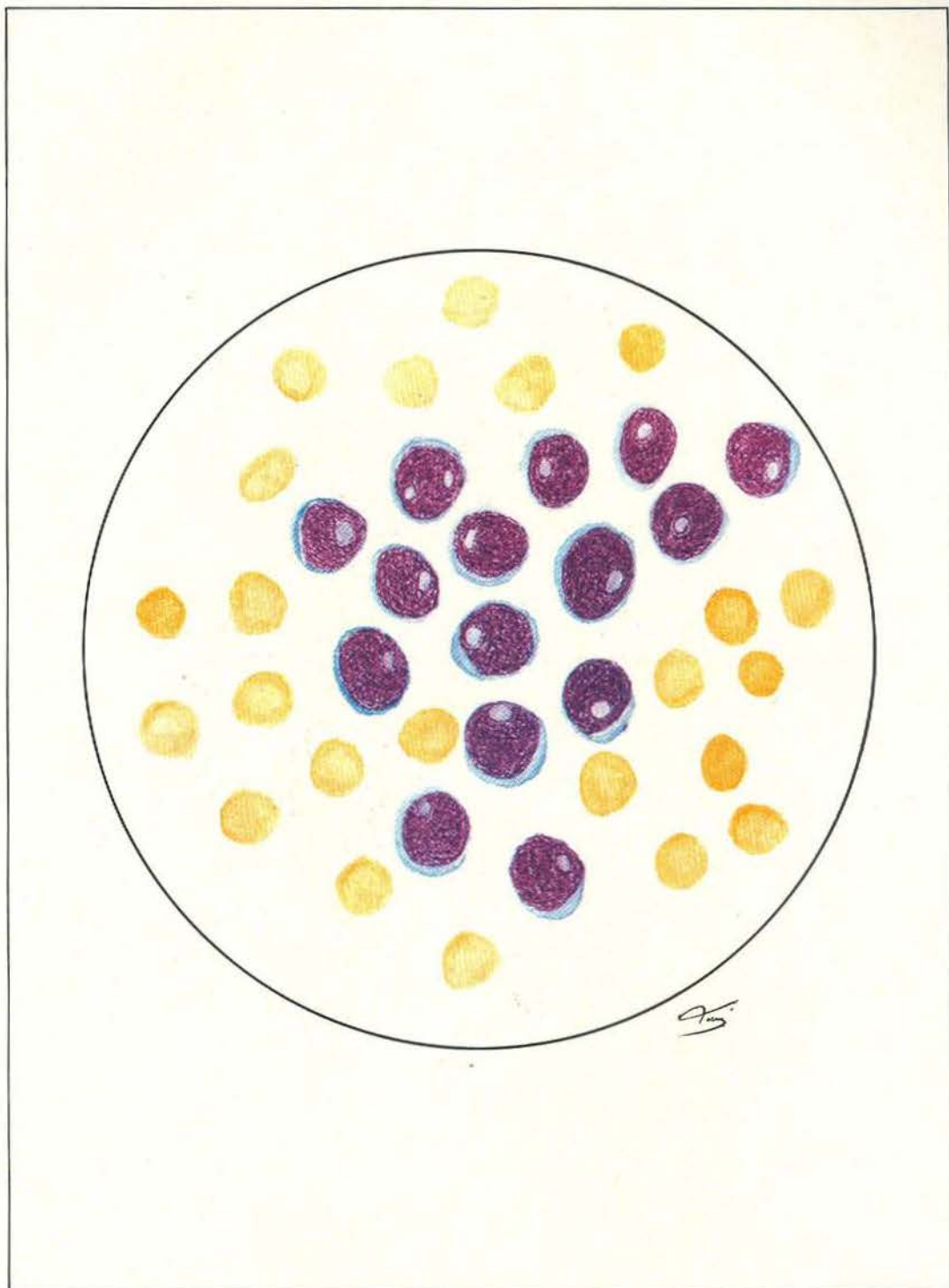
Aumento 50 HI — Coloração: 1 e 2 — MGG. 3 e 4: Técnica de Perls.



Plancha "E"

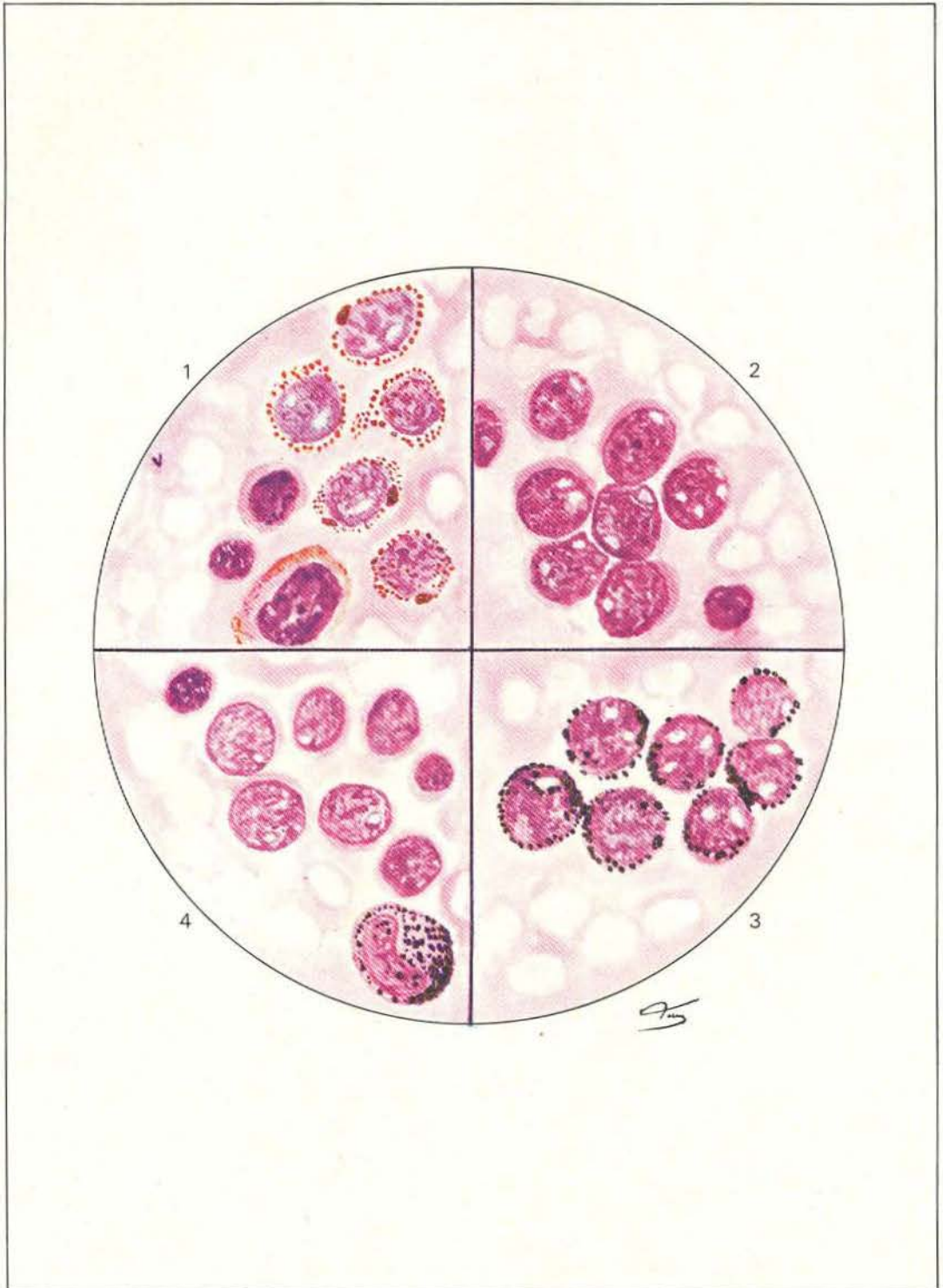
Medula óssea em caso de anemia megaloblástica: notar a hiperplasia eritropoiética, constituída por megaloblastos cujo núcleo apresenta uma cromatina muito mais delicada que a do normoblasto. As

mitoses também apresentam desenhos muito delicados. Os metamielócitos são igualmente volumosos. Os eritrócitos são volumosos e hipercoreados.

**Plancha "F"**

Medula óssea em leucose linfoblástica: presença monótona de linfoblastos com rede cromatinica não muito delicada, exibindo um nucléolo distinto, raramente dois ou mais, fracamente basófilo. O núcleo

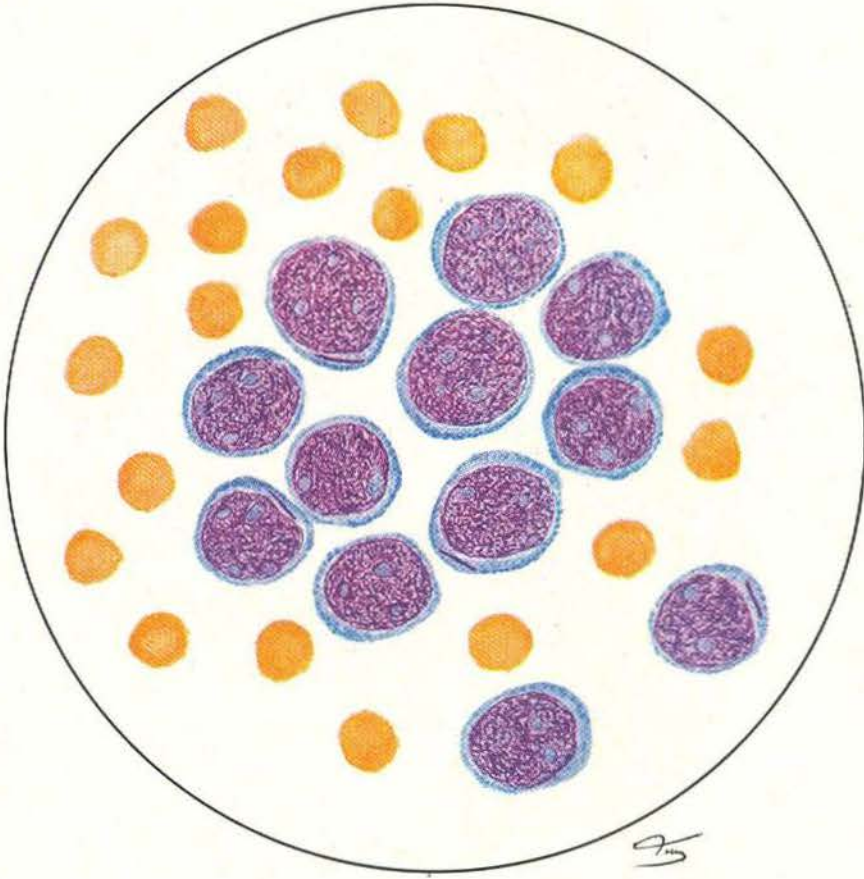
é prevalente e o citoplasma escasso e sem grânulos. Ausência de plaquetas no preparado. Hemácias de morfologia normal.



Plancha "G"

Reação citoquímica P.A.S. e "Sudan-Black" — 1) Leucemia linfoblástica: medula óssea com reação PAS positiva, vendo-se a distribuição em grânulos finos e blocos. 2) Leucemia mieloblástica: os mieloblastos não apresentam reação PAS positiva. 4) Leucemia linfoblástica: medula óssea corada pelo

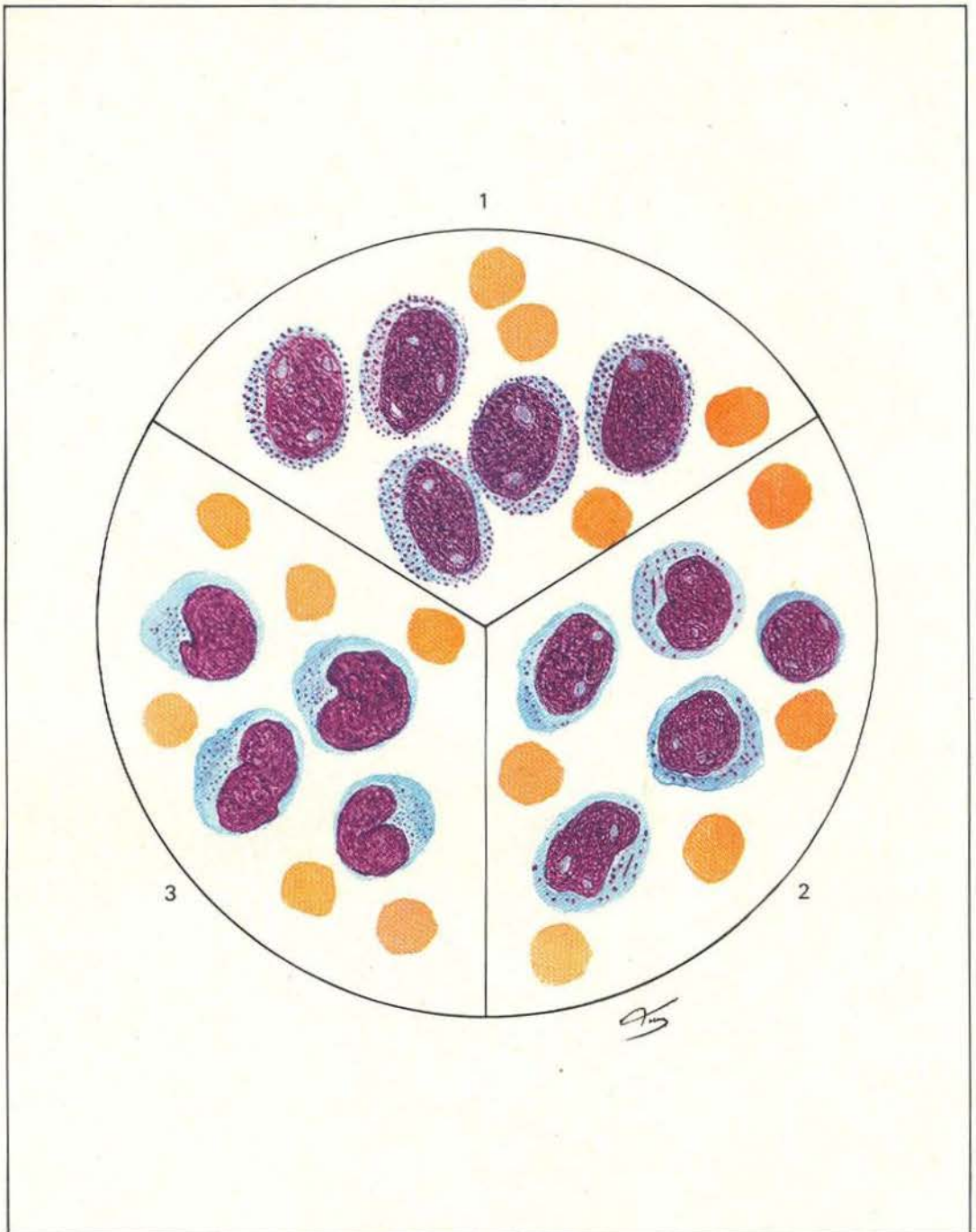
"Sudan-Black": os linfoblastos não apresentam reação positiva; vê-se um metamielócitos com grânulos corados pelo "Sudan-black". 3) Leucemia mieloblástica: medula óssea com mieloblastos com grânulos corados pelo "Sudan-Black".



Plancha "H"

Medula óssea em leucose mieloblástica — presença de mieloblastos dismórficos, caracterizados por núcleo prevalente, com delicada rede cromatínica, exibindo vários nucléolos debilmente basófilos, de

contornos nítidos. O citoplasma de algumas células exibe uma fina agulha de coloração purpúrea, o bastonete de Auer. Hemácias normais. Ausência de plaquetas no preparado.

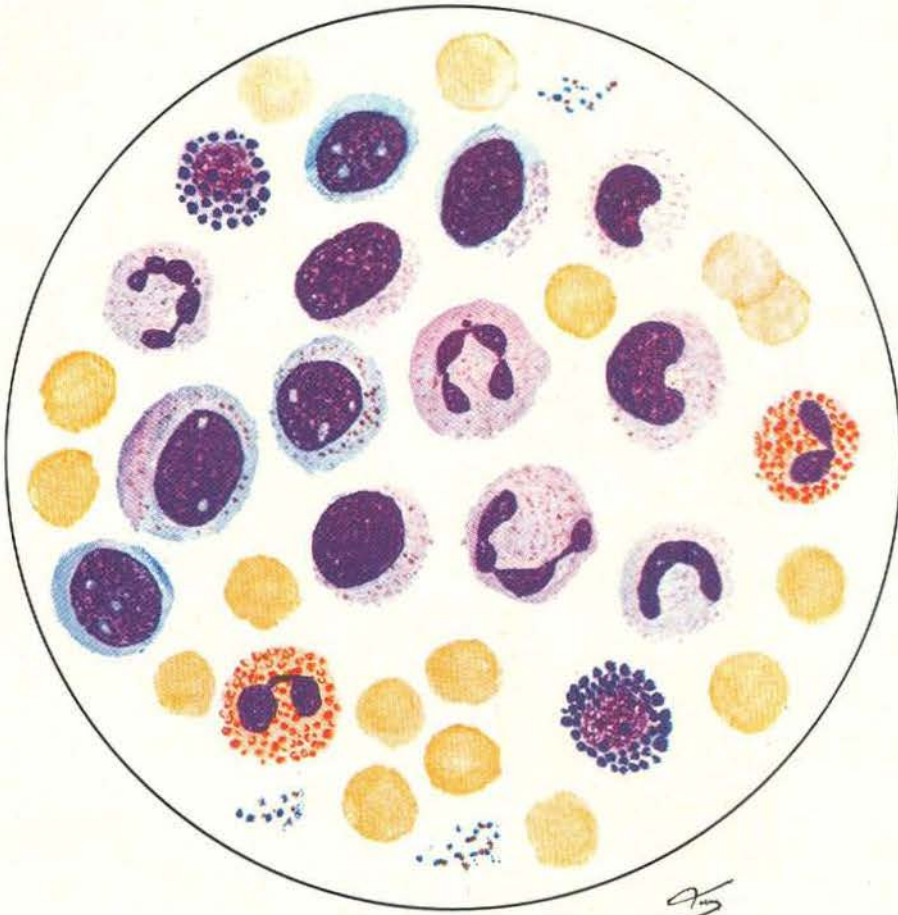


Plancha "I"

1) Aspecto da medula óssea de leucose promielocítica: células com núcleo prevalente, rede cromatínica de uma certa delicadeza, exibindo nucléolos nítidos; o citoplasma, debilmente basófilo, é repleto de granulações azurófilas. 2) Aspecto de medula óssea de leucose promielocítica monocitóide: neste caso o citoplasma dos pró-mielócitos é mais abundante e exibe uma quantidade menor de granulações azurófilas que na leucose pro-mielocítica típica; por vezes estas células apresentam bastonetes

de Auer, como a representada na figura, o que facilita sua identificação como de linhagem mielóide. 3) Leucose monocítica: células com abundante citoplasma, debilmente basófilo, com fina granulação azurófila, por vezes de coloração muito débil; núcleo reniforme exibindo ou não um nucléolo, em geral pouco distinto. É por vezes muito difícil distinguir esta forma da anterior, mesmo com auxílio de métodos citoquímicos.

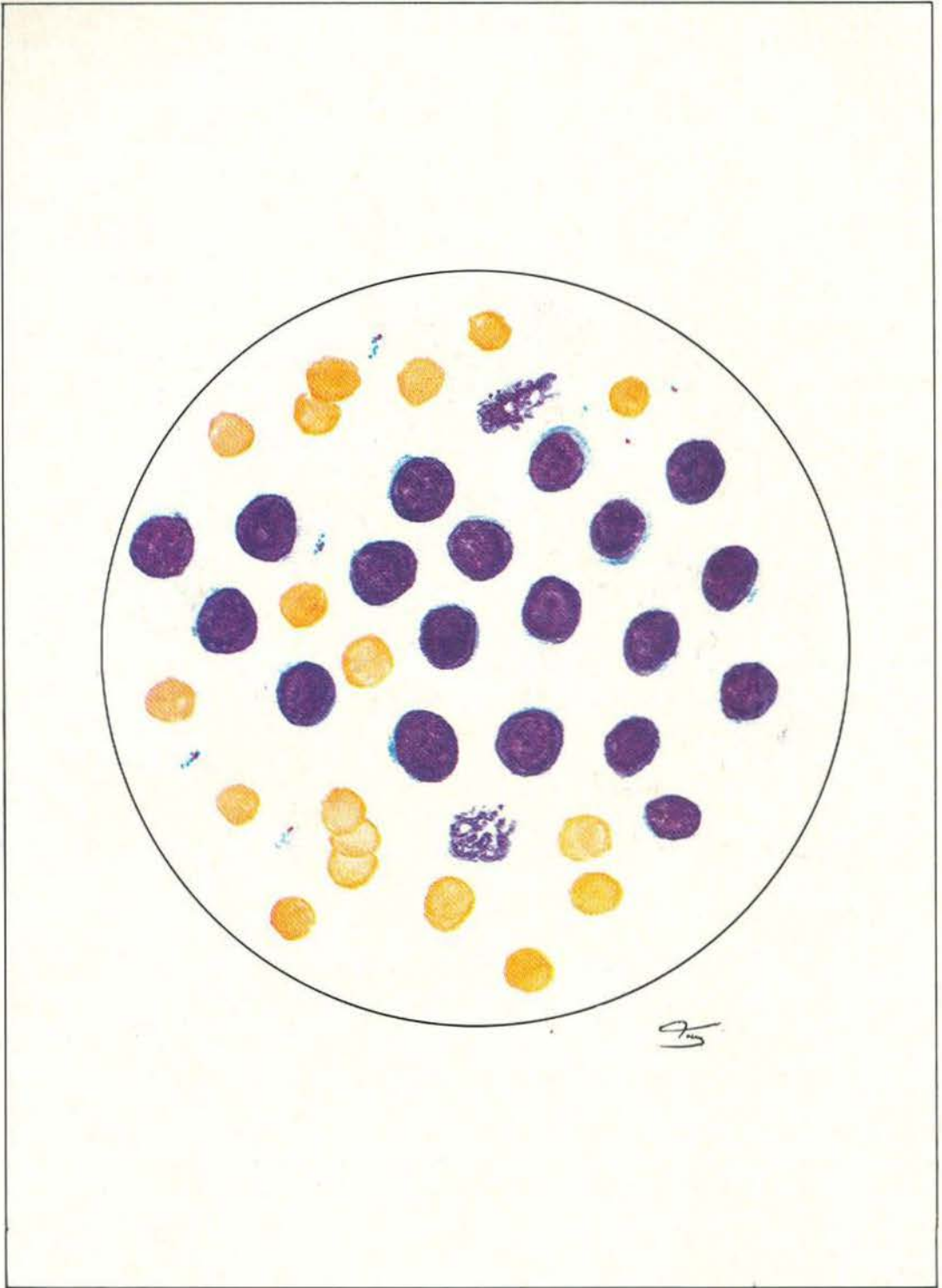
(Coloração May-Grunwald-Giemsa - H1'100 - oc. 10)



Plancha "J"

Sangue periférico na leucemia mielóide crônica não tratada. Predomínio de toda série granulocitopoiética neutrófila: mieloblastos, promielócitos, metamielócitos e polimorfonucleares. As células não apresentam em geral maiores dismorfias (no início

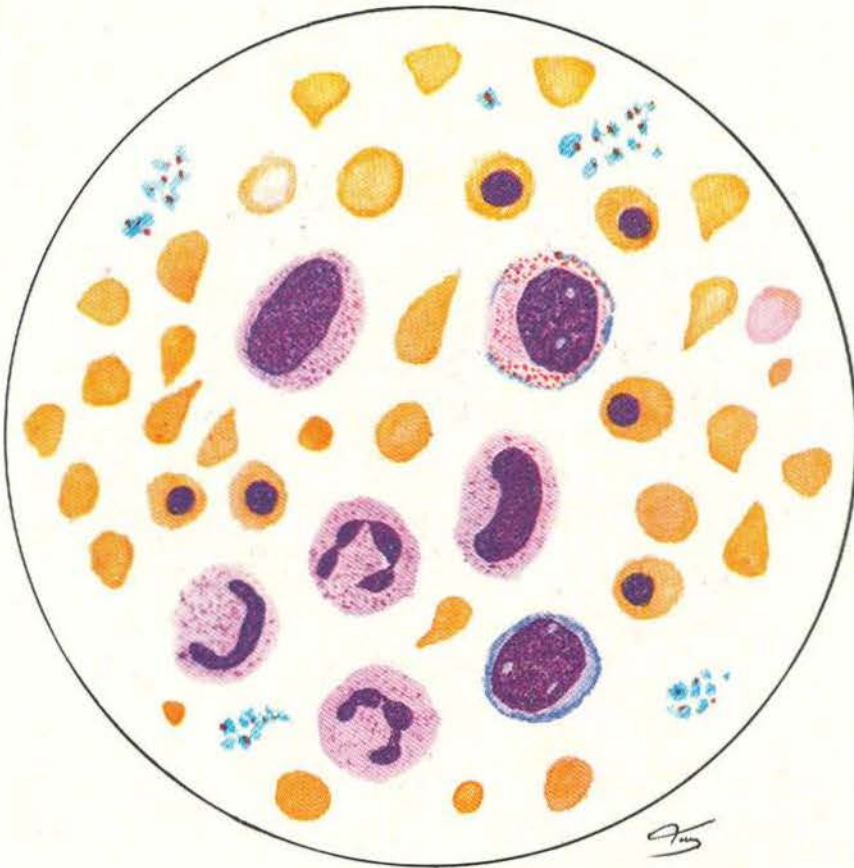
da enfermidade). Há quase sempre um número elevado de basófilos e hiperplaquetemia. As hemácias não apresentam maiores modificações citomorfológicas.



Plancha "K"

Sangue periférico na leucemia linfocítica crônica: presença de numerosos linfócitos de pequenas dimensões e morfologia homogênea, citoplasma escasso, sem grânulos; algumas formas fragmentadas

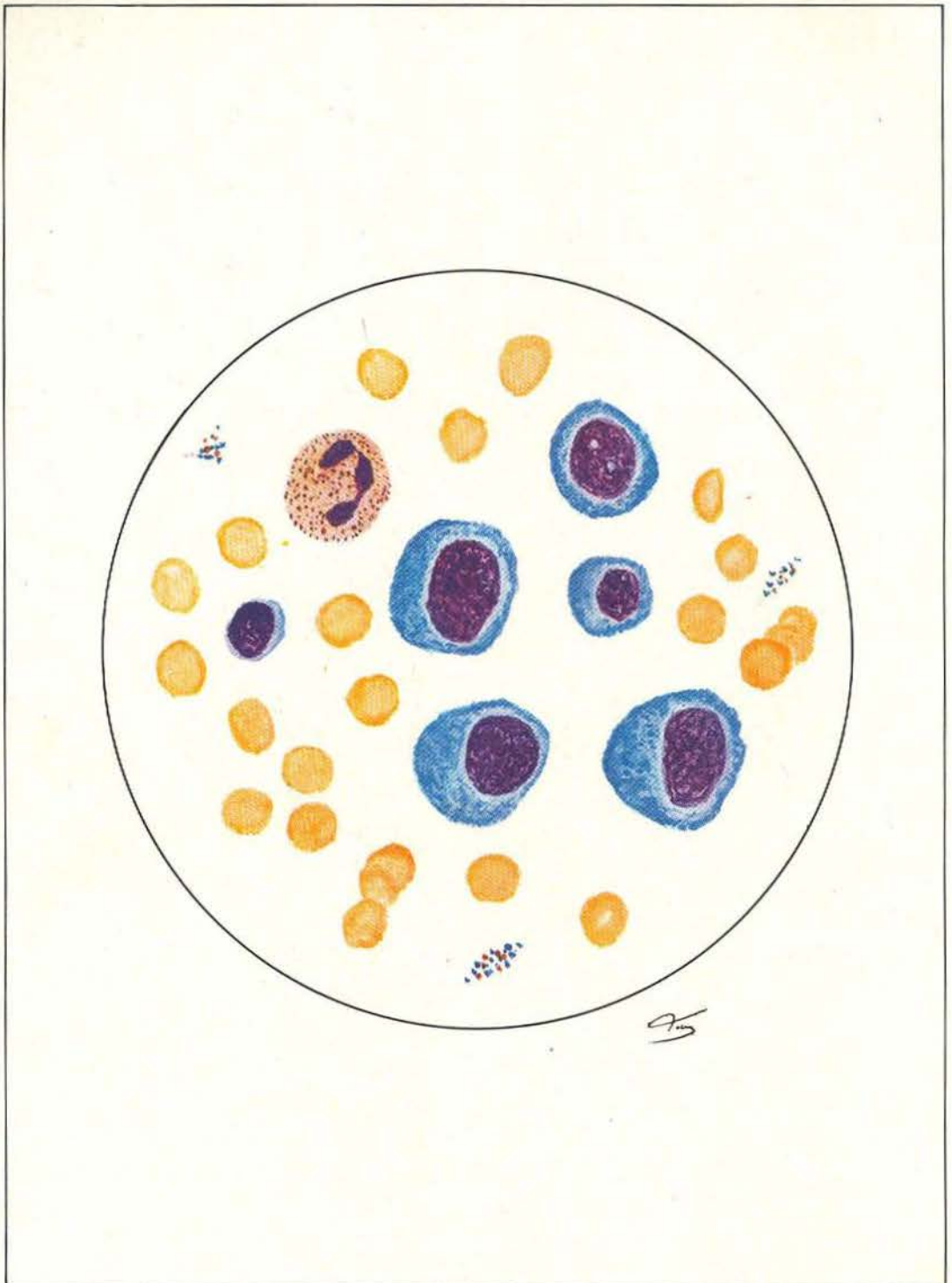
nas preparações ("manchas de Gumprecht"). Eritrócitos de morfologia normal. Plaquetas presentes, normais em número e morfologia. (Coloração May-Grunwald-Giemsa)



Plancha "L"

Sangue periférico na metaplasia mielóide agnôgica: eritrócitos com extrema aniso-poiquilocitose; presença de hemácias em lágrima, esferócitos e de policromatofilia azurófila; numerosos eritroblastos ortocromáticos. Leucócitos: presença de um

mieloblasto, um pró-mielócito, um mielócito, um metamielócito, uma forma em bastão e dois segmentados no campo focalizado. Hiperplaquetemia com presença de macroplaquetas. Coloração MGG, obj. 100, oc. 10.

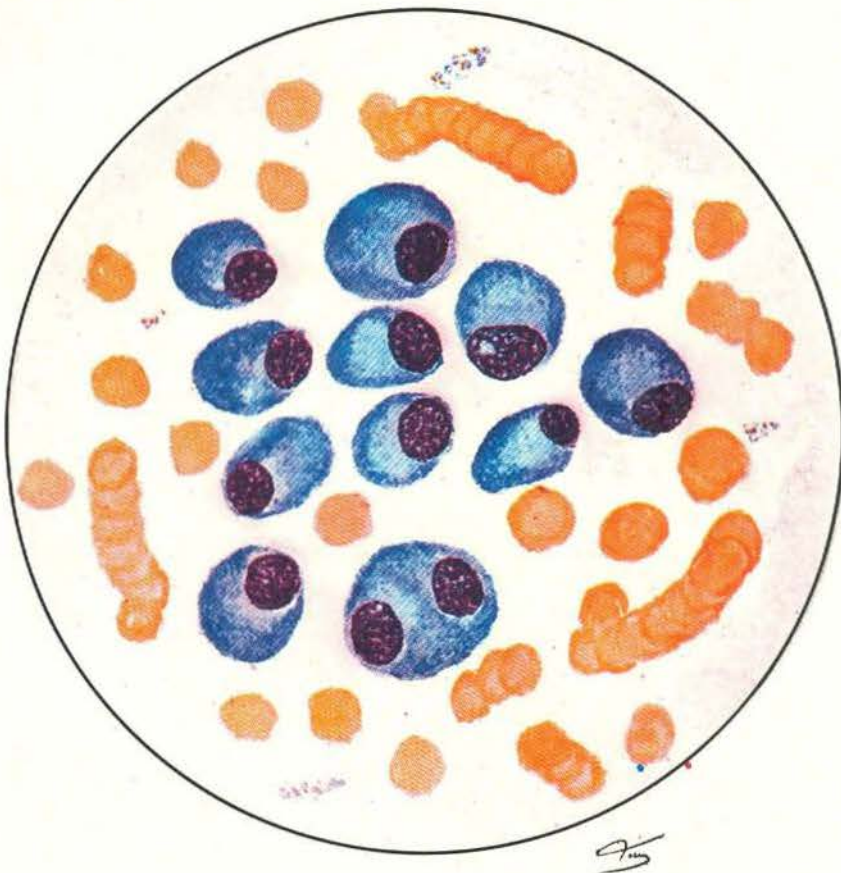


Plancha "M"

Mononucleose infecciosa — sangue periférico. Presença de mononucleares atípicos, com citoplasma hiperbasófilo e de aspecto esponjoso. Algumas destas células têm aspecto linfocitóide, outras monocitóides e algumas plasmocitóides. São linfócitos estimulados pelo antígeno viral (imunócitos e imunoblastos), classicamente denominados como "cé-

lulas de Downey" ou de modo simples e impróprio "linfócitos atípicos". Também podem ser denominadas como "virocitos", mas este nome também é impróprio, pois surgem em condições de outras etiologias.

(Coloração May-Grunwald-Giemsa)



Plancha "N"

Ninho de células mielomatosas na medula óssea. Células maduras, com exceção de um plasmoblasto, com um ou dois núcleos caracteristicamente excêntricos, de cromatina compacta, densamente corada; citoplasma intensamente basófilo, esponjoso, com

halo claro juxta-nuclear; células com acentuada anisocitose. Os eritrócitos formam "rouleaux" e a preparação apresenta um fundo rosado, devido à coloração da imunoglobulina.

- "Abruptio placentae", 527
- Acantócitos, 047
- Acantocitose, 157
- Ácido epsilon - Aminocapróico e CID, 530
- Adenomegalias reativas, 361 e 370
- ADP plaquetário, 469
- Afibrinogenemia, 506
- Agamaglobulinemia, 363
- Aglutininas plaquetárias, 490
- Agranulocitose, 253 e 264
- Agranulocitose: clorpromazina, 265
 - Diagnóstico, 265
 - Piramidica, 263
- Ala-sintetase, 065
- ALBERS-SCHONBERG, doença de, 346
- ALDER, anomalia de, 261
- Amidopirina e neutropenia, 263
- Amiloidose, 452
- Amiloidose e mieloma, 454
- Amiloidose primária, 454
- Amiloidose, classificação, 453
- Anéis de CABOT, 047
- Anemia ancilostomótica, 117
- Anemia aplástica, 215
- Anemia aplástica congênita, 224
- Anemia aplástica:
 - Agentes citostáticos, 217
 - Agentes etiológicos, 221
 - Andrógenos na, 228
 - Anti-tireoidianos, 224
 - Anticonvulsivantes, 223
 - Benzol, 218
 - Clínica da, 225
 - Cloroanfenicol, 222
 - Complicações, 230
 - Diversos medicamentos desencadeantes de, 224
 - Drogas, 220
 - Fenilbutazona, 223
 - Fundo de olho na, 225
 - Idiopática, 225
 - Leucemia, 230
 - Medula óssea na, 226
 - Pura, 230
 - Pura adquirida, 231
 - Pura congênita, 230
 - Sais de ouro, 223
 - Sangue periférico na, 226
 - Transfusão na, 227
 - Transplante de medula óssea na, 229
 - Tratamento, 226
- Anemia aplástica pura adquirida 231
- Anemia de ADDISON-BIERMER:
 - ver anemia perniciosa
- Anemia diseritropoiética, 216
- Anemia e ascite, 102
- Anemia e esplenomegalia, 098
- Anemia e estado febril, 098
- Anemia e icterícia, 097
- Anemia e púrpura, 098
- Anemia falciforme, 171
- Anemia falciforme:
 - Associação com outras hemoglobinopatias, 179
 - Cianato na, 179
 - Crises aplásticas, 176

- Crises de seqüestração, 175
- Crises falcêmicas, 174
- Crises vasculo-oclusivas, 175
- Deficiência imunológica, 173
- Diagnóstico, 177
- Exame físico, 171
- Fisiopatologia, 168 e 170
- Genética, 168
- Hemoglobina F na, 177
- Hemoglobinas C, D e E, 180
- Manifestações cardiovasculares, 172
- Manifestações neurológicas, 173
- Persistência do gene fetal, 170
- Priapismo, 173
- Síndrome mão-pé, 177
- Sistema gênito-urinário, 173
- Tratamento, 178
- Uréia na, 179
- Anemia ferropriva na gestação, 116
- Anemia ferropriva na primeira infância, 115
- Anemia ferropriva pós-gastrectomia, 118
- Anemia ferropriva: acloridria, 113
 - Diagnóstico laboratorial, 115
 - Etiologia, 116
 - Faneros, coiloniquia, 113
 - Ferro sérico, 114
 - Glossite, 113
 - Morfologia eritrocitária, 113
 - Síndrome de PLUMMER-VINSON, 113
 - Sulfato ferroso, 118
 - Tratamento, 118
 - Tratamento com ferro parenteral, 119
- Anemia hemolítica adquirida, 199
- Anemia hemolítica auto-imune idiopática, 203
- Anemia hemolítica auto-imune:
 - exame de sangue, 204
- Anemia hemolítica auto-imune:
 - Tratamento, 205
- Anemia hemolítica e deficiências imunológicas, 209
- Anemia hemolítica iso-imune, 202
- Anemia hemolítica por anticorpos frios, 209
- Anemia hemolítica por cefalotina, 207
- Anemia hemolítica por drogas, 206
- Anemia hemolítica por metil-dopa, 207
- Anemia hemolítica por penicilina, 206
- Anemia hemolítica: colagenose e, 208
 - Doenças malignas e, 208
 - Infecções e, 208
- Anemia hipercrônica, 131
- Anemia imuno-hemolítica, 199
- Anemia imuno-hemolítica secundária, 206
- Anemia imuno-hemolítica:
 - Aderência imune, 201
 - Aglutininas incompletas, 199
 - Anticorpos IgG, 198
 - Anticorpos IgM, 200
 - Anticorpos quentes 198
 - Classificação, 199
 - Complemento, 200
 - Hemolisinas, 198
- Teste de COOMBS, 201
- Anemia megaloblástica por causas intestinais, 133 e 134
- Anemia megaloblástica pós-gastrectomia, 133
- Anemia microangiopática hemolítica, 158
- Anemia perniciosa, 127
- Anemia perniciosa da infância, 128
- Anemia perniciosa: anticorpos, 127
 - Curva de PRICE-JONES, 131
 - Degeneração neurológica, 130
 - Demonstração de anticorpos no diagnóstico, 133
 - Diagnóstico, 132
 - Diarréia, 130
 - Eliminação de ácido metil-malônico, 133
 - Eritrocinese, 129
 - Fisiopatologia e etiopatogenia, 127
 - Gastrite atrófica, 127
 - Glossite, 129
 - Leucócitos, 131
 - Medula óssea, 131
 - Nível sérico de B12, 133
 - Plaquetas, 131
 - Quadro clínico, 129
 - Sangue periférico, 131
 - Teoria auto-imune, 128
 - Teste de GLASS, 132
 - Teste de HEINLE, 132
 - Teste de SCHILLING, 132
 - Tratamento, 133
- Anemia refratária, 216
- Anemia: Anamnese familiar na, 095
 - Deteção, 092
 - Dores ósseas, 096
 - Exame de cavidade oral, 100
 - Exame físico do paciente anêmico, 097
 - Fundo de olho, 099
 - História clínica, 093
 - Influência da idade e sexo, 094
 - Influência da ocupação profissional, 094
 - Influência da raça, 094
 - Manifestações cardiovasculares, 100
 - Medicamentos e, 095
 - Perda sangüínea, 093
 - Sintomas gerais, 091
 - Sintomas gerais, 095
- Anemias aplásticas e agentes mielotóxicos, 216
- Anemias aplásticas e radiações ionizantes, 217
- Anemias dis-hematopoiéticas, 231
- Anemias diseritropoiéticas, 231
- Anemias hemolíticas extraglobulares, 149
- Anemias hemolíticas intraglobulares, 149
- Anemias hemolíticas
 - por defeitos da membrana, 150
- Anemias hemolíticas
 - por fragmentação eritrocitária, 158
- Anemias hemolíticas: bilirubina, 146
 - Classificação, 148
 - Crises aplásticas, 155
 - Ferro sérico, 146

- Hiperplasia eritropoiética, 147
 Modificações esqueléticas, 147
 Sangue periférico, 148
 Sinais de hemólise, 146
 Sobrevida eritrocitária, 148
 Urobilinogênio fecal, 146
 Anemias megaloblásticas, 123
 Anemias por deficiências enzimáticas, 161
 Anemias refratárias, 231
 Anemias sidero-acréticas, 231
 Anemias sideroblásticas, 231
 Anisocitose, 046
 Anemia imuno-hemolítica secundária, 206
 Anti-plasminas, 504
 Anticonvulsivantes, 223
 Anticorpos heterófilos, 372
 Antígenos teta, 363
 Apoferritina, 107
 Arabinosideo-C nas leucemias mieloblásticas, 537
 Arranhadura do gato, doença da, 371
 ASHBY, método, 072
 Aspergilose nas leucemias agudas, 285
 Aspirina e plaquetas, 485
 Atebrina, 224
 AUER, bastonetes de, 290
 Avulsões dentárias: ácido epsilon — amino — capróico, 516
 Basófilo: morfologia, 035
 Basófilos, 261
 BCG nas leucemias mieloblásticas, 537
 BENCE-JONES, proteína de, 430
 Benzol, 218
 BERNARD-SOULIER, síndrome de, 485
 BCG e leucemia, 288
 Bilirrubina, 074
 Biópsia da medula óssea, 038
 BLAKCFAN-DIAMOND, anemia de, 230
 Blastomicose, 348
 Bleomicina nos linfomas, 538
 BLOOM, síndrome de, 278
 BOTHROPS JARARACA e CID, 528
 Bromelina, 202
 BRUTON, Agamaglobulinemia, 363
 BURKITT, linfoma de, 399
 Busulfan: pulmão, 324
 Butazonas, 223
 Cadeias leves, 421
 Cadeias pesadas, 421
 Cadeias pesadas alfa, doença de, 452
 Cadeias pesadas, doença de, 451
 Calônio ("chalone"), 089
 Candidíase nas leucemias agudas, 285
 Carboxi-hemoglobina, 071
 Carcinoma do ceco e colon e anemia, 093
 Carcinoma pós-cricóide, 113
 Carcinomatose esquelética, 345
 CCNU nos linfomas, 540
 Célula leucêmica — morfologia, 278
 Célula reticular: morfologia, 032
 Células leucêmicas: cinética, 258
 Células plasmáticas, 036
 Células tronco, 030
 Centroblastos, 369
 Centrócitos, 369
 "Chalones", 258
 CHEDIAK-HIGASHI, anomalia de, 261
 CHRISTMAS, doença de, 509
 Chumbo, intoxicação pelo, 076
 Cianocobalamina ver vitamina B12
 Ciclofosfamida nas leucemias linfoblásticas, 535
 Ciclofosfamida nos linfomas, 539
 CID: causas de, 527
 Complicações obstétricas, 527
 Diagnóstico, 528
 Diagnóstico diferencial nas hepatopatias, 529
 Endotoxinas e, 526
 Epsilon-aminocapróico e, 530
 Fenômeno de Sannareli Shawrtzman, 526
 Heparina no, 530
 Hipofibrinogenemia, 529
 Paracoagulação no, 529
 Picadas ofídicas, 527
 Produtos de degradação do fibrinogênio, 525
 Sépsis, 527
 Síndrome de, 525
 Teste da protamina, 529
 Teste do etanol no, 529
 Transfusão incompatível, 527
 Tratamento, 530
 Trombocitopenia, 529
 Clorambucil, 334
 Cloroanfenicol, 222
 Clorose, 116
 Coagulação do sangue, 493
 Coagulação do sangue: "colagen induced coagulant activity", 500
 "Contac product forming activity", 500
 Defeitos da, 506
 Deficiência do fator II (protrombina), 506
 Deficiência do fator IX, 509
 Deficiência do fator V, 507
 Deficiência do Fator VII, 507
 Deficiência do fator VIII, 507
 Deficiência do fator X, 510
 Deficiência do fator XI, 510
 Deficiência do fator XII, 510
 Deficiência do fator XIII, 511
 Fator IX, 503
 Fator V, 502
 Fator VII, 502
 Fator VIII, 502
 Fator X, 503
 Fator XI, 503
 Fator XII, 503
 Fator XIII, 503
 Fatores, propriedades dos, 500
 Fibrinogênio, 500
 Mecanismo extrínseco, 498

- Sequência, 499
 Teoria da cascata, 497
 Teorias da, 496
 Tratamento dos defeitos, 511
 Trombina, 502
 Venenos de serpente e, 499
 Coagulação e hemostasia, 494
 Coagulação e hepatopatias, 529
 Coagulação intravascular disseminada:
 ver CID
 Coagulação intravascular disseminada, 523
 Coagulopatia de consumo, 523
 COAP, protocolo para leucemias
 mielóides agudas, 537
 Coiloníquia, 094 e 113
 Complemento: terceiro componente,
 deficiência, 260
 COOMBS, teste de, 201
 COP, protocolo, 539
 COPP, protocolo, 539
 Coproporfirinas, 065
 Corticoesteróides e neutrófilos, 256
 Crioglobulinas, 430
 Crioglobulinemia, 451
 Crioprecipitado, 513
 Cromo 51, 079
 Cromo 51, 086
 Cromosoma Philadelphia, 315 e 319
 Daraprim, 138
 Daunoblastina nas leucemias
 mieloblásticas, 537
 Daunomicina, ver daunoblastina
 Deficiência do fator V: tratamento, 517
 Deficiência do fator VII: tratamento, 517
 Deficiência do fator X: tratamento, 517
 Deficiência do fibrinogênio: tratamento, 517
 Delta-aminolevulínico, ácido, 065
 Descitose, 153
 DI GUGLIELMO, doença de, 302
 Dibromomanitol na leucemia mielóide, 324
 DIGEORGE, síndrome de, 362
 DIPHYLOBOTRIUM LATUM, 134
 Dipirona e neutropenia, 263
 Disfibrinogenemias, 506
 Disprotrombinemia, 507
 Diverticulose e anemia, 093
 Doença crônica granulomatosa, 261
 Doença das montanhas, 241
 Doença de hemaglutininas de frio, 209
 Doença de HODGKIN: ver HODGKIN
 Doença de WALDENSTROM: clínica, 448
 Doença de WALDENSTROM:
 histopatologia, 448
 Doença de WALDENSTROM:
 patogenese, 447
 Doença de WALDENSTROM:
 ver também WALDENSTROM, doença
 Doença S-C, 179
 Doenças mieloproliferativas, 339
 DONATH-LANDSTEINER, teste de, 202
 DOWN, síndrome de, 270
 DOWNEY, células de, 372
 Drogas e trombocitopenia, 476
 EHLERS DANLOS, síndrome de, 487
 Eriptocitose, 046
 Eriptocitose hereditária, 157
 Embolia do líquido amniótico, 527
 Enfisema e poliglobulia, 242
 Eosinófilo: morfologia, 035
 Eosinófilos, 261
 Epsilon-aminocapróico, ácido e CID, 530
 EPSTEIN-BAAR, vírus de e linfomas, 378
 EPSTEIN-BAAR, vírus e linfoma
 de Burkitt, 399
 EPSTEIN-BAAR, vírus na
 mononucleose, 372
 Eritremia, 302
 Eritremias agudas, 291
 Eritro-enzimopatias, 161
 Eritroblasto basófilo, 033
 Eritroblasto ortocromático, 033
 Eritrocinese, 079
 Eritrocinese:
 absorção do ferro
 (técnicas para o estudo), 085
 Curva de utilização do FE, 083
 Curvas de captação in vivo do 51 CR, 089
 Curvas de captação in vivo do Fe, 084
 Destrução eritrocitária, 080
 Destrução eritrocitária, 080
 Eritropoiese eficaz, 080
 Eritropoiese total, 079
 Meia depuração do ferro plasmático
 (T1/2), 082
 Relação leucoeritroblástica, 080
 Sobrevida eritrocitária, 086
 Velocidade de renovação do
 ferro plasmático, 083
 Eritrócito: ADP, 062
 ATP, 062
 Auto-aglutinação, 047
 Fisiologia, 061
 Glicólise, 062
 Membrana, 150
 Morfologia, 034
 NADH e NADPH, 062
 Permeabilidade, 153
 Transporte através da membrana, 153
 Eritrócitos: auto-aglutinação, 047
 Diâmetro, 042
 Inclusões, 047
 Eritroleucemias, 291
 Eritron, 079
 Esferócitos — Morfologia, 046
 Esferocitose hereditária, 153
 Esferocitose hereditária: 2,3 DPG, 154
 Auto-hemólise, 156
 Baço, 154
 Clínica, 154
 Crises aplásticas, 155
 Crises hemolíticas, 155
 Esplenectomia, 156

- Exame físico, 155
- Ferro sérico, 156
- Fragilidade eritrocitária, 155
- Investigação laboratorial, 155
- Medula óssea, 156
- Tratamento, 156
- Esplenomegalia, 101
- Esplenomegalia e anemia, 098
- Esplenectomia e sepsis, 156
- Esprue tropical, 134
- Estomatócitos, 047
- Estrongiloidose, 302
- Etanol, teste do CID, 529
- EVANS, síndrome de, 204
- Exudatos: cinética dos neutrófilos, 256
- FAB, fragmento da IgG, 423
- Fagocitose, 258
- Fagocitose: dinâmica, 260
- FANCONI, síndrome de (aminoacidúria) no mieloma, 435
- FANCONI, síndrome de (aplástica), 224
- FANCONI, síndrome de e leucose, 278
- Fâneros na anemia, 099
- Fator intrínseco, 125
- Fator VIII: antígeno, 472
- Fator VIII: antígeno, 508
- Fator VIII: inibidores, 509
- Favismo, 160
- FC, fragmento da IgG, 423
- Febre e neutrófilos, 260
- Ferritina, 107
- Ferritina, 111
- Ferro: absorção intestinal, 107
 - Deficiência de, 111
 - Metabolismo, 105
 - Metabolismo, 106
 - Necessidades diárias, 107
 - Perdas fisiológicas, 107
 - Teoria do bloqueio da mucosa, 107
 - Transporte do, 109
- "Fibrinogen split products", 525
- Fibrinogênio, 500
- Fibrinogênio Detroit, 506
- Fibrinogênio: anormalidades, 506
 - Deficiências, 506
 - Deficiências, tratamento, 517
 - Fragmento X, 505
 - Fragmento Y, 505
 - Produtos de degradação no CID, 525
- Fibrinólise: sistema, 504
- Fibrinolisinase, 504
- Figlu, 124
- Figlu, 135
- Figlu, teste do: 139
- Folato: dosagem nos eritrócitos, 139
- Folato: nível sérico, 139
- Folatos, 134
- Folatos: absorção, 136
 - Deficiência na hemodialise, 138
 - Deficiência na prematuridade, 137
 - Deficiência nutricional, 137
- Deficiências de, 136
- Deficiências nas doenças hematológicas, 137
- Diagnóstico da deficiência, 138
- Disabsorção, 137
- Dosagem nos eritrócitos, 139
- Drogas antifolatos, 138
- Nível sérico, 139
- Reserva orgânica e necessidades diárias, 135
- Tratamento da deficiência, 139
- Folínico, ácido, 140
- FRANKLIN, doença de, 452
- GALL RAPPAPORT, classificação dos linfomas de, 381
- Gamopatia monoclonal benigna, 455
- Gengivas, hiperplasia das, nas leucemias, 293
- GLANZMANN, doença de, 484
- Glicose-6-fosfato desidrogenase, 158
- Glicose-6-fosfato desidrogenase:
 - Medicamentos, 160
 - Tipos de deficiências, 159
- Globinas, 065
- Globulina anti-hemofílica: unidade, 512
- Granulocitopenia crônica da infância, 267
- Granulocitopoiese: regulação, 258
- Granulócitos: cinética, 253
 - Morfologia, 034
- Granuloma eosinófilo, 305
- Granulopoietina, 258
- HAGEMAN, fator, 503
- HAGEMAN, fator: deficiência congênita, 510
- HAM, teste de, 202
- HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, doença de, 304
- Haptoglobina, 074 e 147
- HEINZ, corpúsculos de, 159
- Hematimetria, 040
- Hematina, 072
- Hematócrito, 041
- Hematócrito venoso e corporal, 240
- Hematopoiese, 029
- Hematopoiese fetal, 030
- Hematopoiese pós-natal, 031
- Hematopoiese: teorias monofilética e polifilética, 029
- Heme, 063 e 105
- Hemólise extravascular, 074
- Hemo-histioblasto, 032
- Hemostasia primária, 467
- Hemocitoblasto, 032
- Hemofilia A, 507
- Hemofilia A e B: terapêutica substitutiva, 512
- Hemofilia B, 509
- Hemofilia B: tratamento, PPSB, 515
- Hemofilia: avulsões dentárias, 516
 - Complicações terapêuticas, 517
 - Controle das hemorragias externas, 515
 - Crioprecipitado na, 513
 - Diagnóstico das portadoras do gene, 508

- Hemartroses, 516
- Hematomas, controle, 516
- Hepatite soro-homóloga na, 518
- Inibidores, tratamento da complicação, 518
- Hemoglobina, 063
- Hemoglobina A, 065
- Hemoglobina A2, 065
- Hemoglobina BART, 187
- Hemoglobina F (fetal), 065
- Hemoglobina Globular média, 042
- Hemoglobina GOWERS, 071
- Hemoglobina H, 187
- Hemoglobina Kansas, 166 e 181
- Hemoglobina Lepore, 168
- Hemoglobina S, 167
- Hemoglobina S/talassemia, 188
- Hemoglobina S: apresentações clínicas, 170
 - Traço falcêmico, 171
- Hemoglobina:
 - Cadeias alfa, beta, delta e gama, 065
 - Controle genético da síntese, 182
 - Curva de dissociação, 069
 - Efeito BOHR, 071
 - Funções, 069
 - P 50, 069
- Hemoglobinas com afinidades alteradas pelo oxigênio, 181
- Hemoglobinas M, 181
- Hemoglobinemia, 147
- Hemoglobinometria, 040
- Hemoglobinopatias, 165
- Hemoglobinopatias: classificação, 166
- Hemoglobinúria de marcha, 158
- Hemoglobinúria paroxística noturna, 210
- Hemoglobinúria paroxística noturna e anemia aplástica, 230
- Hemoglobinúria paroxística noturna:
 - Crises aplásticas, 211
- Hemólise, 145
- Hemólise extravascular, 074 e 146
- Hemólise intravascular, 074 e 146
- Hemopexina, 147
- Hemossedimentação, 042
- Hemossiderina, 111
- Hemossiderinúria, 211
- Hemossiderose pulmonar, 116
- Hemostasia, 467
- Hemostasia primária, 467
- HENoch-SCHONLEIN, púrpura de, 487
- Heparina: neutralização pela protamina, 518
- Hepatomegalia e anemia, 101
- Hernia hiatal e anemia, 093
- Hidrocitose, 153
- Hiper-hemólise, 145
- Hiper-hemólise nas próteses valvulares, 158
- Hiper-hemólise: sinais, 146
- Hiperviscosidade, síndrome de, 449
- Hipocromia, 046
- Hipofibrinemia, 506
- Hipossiderose, 112
- Hiroshima e Nagasaki: sobreviventes, 270
- Histiocitose "X", 304
- HODGKIN, 377
- HODGKIN e vírus, 378
- HODGKIN, doença:
 - Celularidade mista, 383
- Classificação imunológica, 368
 - Classificação de LUKES e BUTLER, 384
 - Classificação de RYE, 382
 - Depleção linfocitária, 383
 - Esclerose nodular, 382
 - Esplenectomia, 390
 - Estagiamento, 389 e 392
 - Estudo clínico, 389
 - Etiologia, 378
 - Fibrose difusa, 383
 - Forma reticular, 383
 - Histórico, 377
 - Laparatomia, 390
 - MOPP, 395
 - Poliquimioterapia, 394
 - Prevalência linfocitária, 382
 - Radioterapia, 393
 - Tratamento, 393
- HOWELL-JOLLY, 047
- HUNTER, Glossite de, 130
- HURLER, síndrome de, 261
- IgA, secretória, 425
- IgA, imunoglobulina, 424
- IgD, imunoglobulina, 427
- IgE, imunoglobulina, 427
- IgG, fragmentos, 423
- IgG, imunoglobulina, 422
- IgM, imunoglobulina, 425
- Imunoblastos, 365
- Imunoglobulina A, 424
- Imunoglobulina D, 427
- Imunoglobulina E, 427
- Imunoglobulina G, 422
- Imunoglobulina G:
 - Propriedades biológicas, 423
- Imunoglobulina M, 425
- Imunoglobulinas, 420
- Imunoglobulinas monoclonais, 427
- Imunoglobulinas policlonais, 428
- Imunoglobulinas: classe das, 421
- Imunoglobulinas: eletroforese, 429
 - Estudo laboratorial, 429
 - Imunodifusão, 430
 - Imunoeletroforese, 430
- Imunoglobulinopatias, 419
- Inclusão citomegálica, vírus da, 285
- JACKSON PARKER, classificação de, 381
- KAPOSI, doença de, 304
- KASABACH-MERRIT, síndrome de, 527
- Leptócitos, 046
- LENNERT, classificação imunológica dos linfomas, 368
- LETTERER SIWE, doença de, 306
- Leucemia aguda: prognóstico, 281
- Leucemia aguda: tratamento, 281
- Leucemia aguda: protocolos de

- Poliquimioterapia, 533
- Leucemia aleucêmica, 274
- Leucemia basofílica, 302
- Leucemia crônicas, 315
- Leucemia de células plasmáticas, 442
- Leucemia de células em cabeleira, 367
- Leucemia e cromossomos, anomalias, 278
- Leucemia eosinófila, 301
- Leucemia linfoblástica do adulto, 300
- Leucemia linfoblástica:
 - Classificação imunológica, 367
 - Protocolo de tratamento GATLA, 534
 - Protocolos de tratamento, 534
 - Sistema nervoso central — tratamento profilático, 534
 - Tratamento, 286
 - Tratamento — protocolos, 534
- Leucemia linfocítica crônica, 326
- Leucemia linfocítica crônica e linfomas, 328
- Leucemia linfocítica crônica:
 - Anemia hemolítica, 335
 - Classificação imunológica, 367
 - Clínica, 330
 - Complicações, 331
 - Curso clínico, 331
 - Diagnóstico, 329
 - Diagnóstico, 330
 - Diagnóstico diferencial, 330
 - Etiologia, 327
 - Formas clínicas, 331
 - Hipogamaglobulinemia, 333
 - Histologia glanglionar, 328
 - Imunoglobulinas, 328
 - Incidência, 326
 - Infecções, 329
 - Leucêmides, 332
 - Linfócitos B, 329
 - Linfócitos T, 329
 - Medula óssea, 327
 - Patogenia, 273
 - Patogenia, 327
 - Prognóstico, 331
 - Sangue periférico, 327
 - Tratamento, 333
- Leucemia mieloblástica na infância, 287
- Leucemia mieloblástica: patogenia, 272
 - Ver também leucemias mielóides agudas
- Leucemia mielóide aguda: transfusão, 296
- Leucemia mielóide crônica, 315
- Leucemia mielóide crônica e metaplasia mielóide agnogênica, 321
- Leucemia mielóide crônica:
 - Ácido úrico, 320
 - Baço, 317
 - Curso clínico, 322
 - Diagnóstico, 320
 - Esplenectomia, 324
 - Formas atípicas, 321
 - Fosfatase alcalina dos leucócitos, 319
 - Gânglios, 318
 - Histamina, 320
 - História natural, 317
 - Incidência, 316
 - Lisosimas, 319
 - Manifestações clínicas, 317
 - Medula óssea, 319
 - Metamorfose, 323
 - Myleran, 323
 - Patogenia, 273
 - Patogenia, 316
 - Prognóstico, 322
 - Sangue periférico, 318
 - Tratamento, 323
 - Vit. B12 no soro, 319
- Leucemia mielóide: forma juvenil, 325
- Leucemia mielóide aguda:
 - Tratamento quimioterápico, 298
- Leucemia mielóide:
 - Formas atípicas no adulto, 325
- Leucemia mielomonocítica crônica, 325
- Leucemia monocítica crônica, 326
- Leucemia murina, 271
- Leucemia promielocítica: heparina na, 283
- Leucemia promielocítica: tratamento, 299
- Leucemia: "alto risco", grupo de, 278
- Leucemia: cinética celular, 258
- Leucemia: genética e, 270
- Leucemia: radiação ionizante, 270
- Leucemia: vírus, 269
- Leucemias agudas na infância, 277
- Leucemias agudas no adulto, 289
- Leucemias agudas: ácido úrico, 280
 - Clínica, 279
 - Comprometimento SNC, 287
 - Cuidados gerais, 282
 - Diagnóstico, 279
 - Diagnóstico diferencial, 280
 - Fisiopatologia, 278
 - Fundo de olho, 279
 - Grupos de alto risco, 281
 - Hemorragias, 283
 - Hiperuricemia, controle, 282
 - Imunoterapia, 288
 - Incidência, 277
 - Infecções bacterianas, 284
 - Infecções micóticas, 285
 - Infecções por protozoários, 284
 - Infecções por vírus, 285
 - Infecções, controle das, 283
 - Medula óssea, 280
 - Morfologia, 278
 - Muramidases, 280
 - Protozoários, infecções por, 284
 - Quimioterapia, 286
 - Radiologia, 280
 - Sangue periférico, 279
 - Transfusões de leucócitos, 284
 - Transfusões de plaquetas, 283
- Leucemias de células indiferenciadas, 291
- Leucemias de células linfomatosas, 274
- Leucemias e linfomas, 281
- Leucemias imunoblásticas, 279

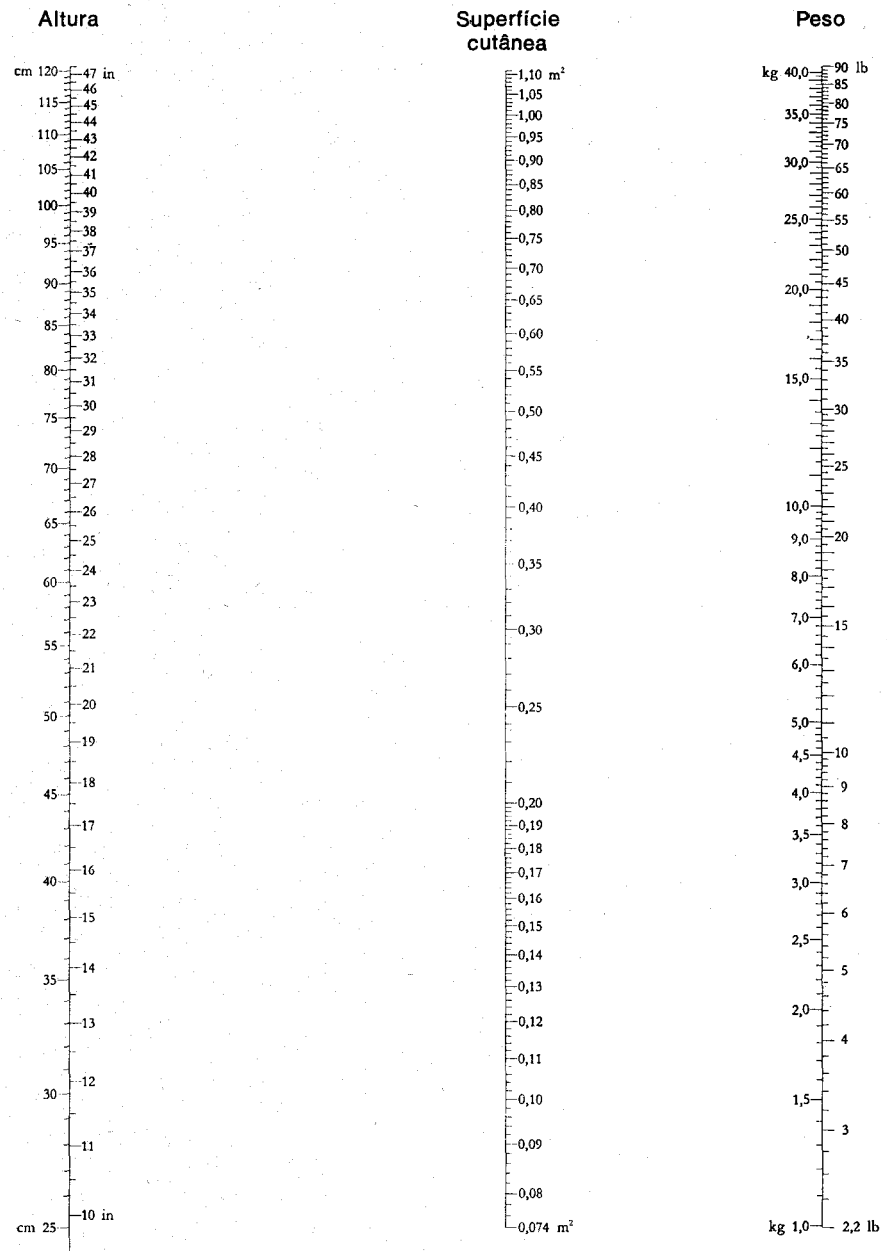
- Leucemias mieloblásticas, 290
- Leucemias mieloblásticas: BCG, 537
 - Incidência, 291
 - Tratamento, 536
- Leucemias mielóides agudas: ácido úrico, 298
 - Curso clínico, 296
 - Diagnóstico, 293
 - Diagnóstico diferencial, 295
 - Fisiopatologia, 292
 - Hemostasia, 295
 - Lesões esqueléticas, 295
 - Manifestações clínicas, 293
 - Transfusão, 296
 - Tratamento, 296
 - Tratamento quimioterápico, 298
 - Tratamento, protocolos de, 536
- Leucemias mielóides:
 - formas atípicas no adulto, 325
- Leucemias mielomonocíticas, 290
- Leucemias monocíticas, 291
- Leucemias oligoblásticas, 292
- Leucemias pauci-blásticas, 292
- Leucemias promielocíticas, 290
- Leucemias: benzol e, 271
 - Classificação, 273 e 275
 - Conceito, 269
 - Etiologia, 269
 - Fisiopatologia, 271
 - Formas raras, 277
 - Nomenclatura, 273
- Leucêmides, 332
- Leuco-eritroblástica, reação, 258
- Leucócitos: contagem diferencial, 044
- Leucócitos: número normal, 043
- Leucoeritroblástica, anemia, 346
- LHERMITTE, sinal de, 401
- Linfangiografia, 388
- Linfoblasto leucêmico: morfologia, 278
- Linfoblasto: morfologia, 03
- Linfócitos "helper", 366
- Linfócitos "killer", 366
- Linfócitos atípicos na monocucleose, 372
- Linfócitos B, 361
- Linfócitos bursa-dependentes, 362
- Linfócitos clivados, 365
- Linfócitos nulos ("nulls cells"), 363
- Linfócitos T, 361
- Linfócitos timo-dependentes, 362
- Linfócitos: classificação, 362
- Linfócitos: morfologia, 036
- Linfogranuloma venéreo, 371
- Linfoma de BURKITT, 399
- Linfoma histiocítico, 399
- Linfoma linfocítico mediastinal, 398
- Linfoma linfocítico: tratamento, 398
- Linfomas, 377
- Linfomas e leucemia, 386
- Linfomas e radiação, 379
- Linfomas e vírus, 378
- Linfomas linfocíticos, 396
- Linfomas linfocíticos: clínica, 397
- Linfomas linfocíticos: estagiamento, 397
- Linfomas linfocíticos: leucemização, 397
- Linfomas linfocíticos: tratamento, 398
- Linfomas monomorfos, 380
- Linfomas não-HODGKIN, 385 e 396
- Linfomas: biópsia ganglionar, 388
 - Biópsia pré-escalênica e do ângulo venoso, 389
 - Classificação de LENNERT (Kiel), 386
 - Classificação imunológica, 366 e 384
 - Classificação morfológica, 380
 - Clínica, 387
 - Clínica: baço, 388
 - Clínica: gânglios, 387
 - Complicações, 400
 - Complicações neurológicas, 400
 - COP, 539
 - Derrames pleurais, 400
 - Epidemiologia, 379
 - Herpes, 401
 - Imunoterapia, 396
 - Infecções oportunistas, 401
 - Linfangiografia, 388
 - MOPP, 538
 - Protocolo COP, 539
 - Protocolo GATLA, 540
 - Protocolos de tratamento, 538
 - Tratamentos dos, 538
- Linfonodal cutânea, síndrome, 371
- Linfoplasmocitóide, célula, 366
- Linfoproliferativas, doenças, 361
- Lisossomos, 260
- Lupus eritematoso sistêmico e linfoma, 379
- Lupus eritematoso sistêmico e púrpura, 476
- Macrocitose, 046
- Marta aleutiana, doença da, 431
- Medula óssea vermelha, 031
- Medula óssea: morfologia, 029
 - Morfologia, 037
 - Punção, 039
- Megacarioblasto, 468
- Megacariócito, 036 e 468
- Megaloblastos primitivos, 030
- Megalócitos, 131
- Melfalan, 445
- Membrana eritrocitária, 150
- Memória imunológica, 366
- Meningopatia leucêmica, 287
- Mercapto-purina, 6:
 - No tratamento das leucemias, 535
- Meta-albumina, 072 e 147
- Metahemoglobina, 071
- Metamielócito, 034
- Metaplasia mielóide agnôgena, 339
- Metaplasia mielóide agnôgena:
 - Ácido úrico, 343
 - Andrógenos na, 348
 - Biópsia da medula óssea, 344
 - Biópsia hepática, 344
 - Citogenética, 345

- Citoquímica, 345
 Citostáticos na, 348
 Clínica, 343
 Diagnóstico, 345
 Diagnóstico diferencial, 346
 Esplenectomia, 349
 Estudo com radioisótopos, 344
 Etiologia, 340
 Fisiopatologia, 340
 Gota na, 348
 Hemólise, 342
 Hipertensão porta, 343
 Mecanismo da anemia, 343
 Medula óssea, 340
 Punção esplênica, 344
 Radiologia, 345
 Sangue periférico, 341
 Sangue periférico, morfologia, 344
 Tratamento, 348
 Metotrexate, 535
 Mieloblasto, 034
 Mieloblasto leucêmico: morfologia, 278
 Mielócito, 034
 Mieloesclerose: deficiência de folatos na, 137
 Mielofibrose, 339
 Mielograma, 039
 Mieloma Bence-Jones (forma excretora), 438
 Mieloma IgA, 438
 IgD, 438
 IgE, 438
 IgG, 438
 IgM, 438
 Mieloma localizado, 442
 Mieloma múltiplo, 431
 Mieloma múltiplo: "rouleaux", 439
 Mieloma múltiplo: amiloide, 437
 Associação com outras doenças, 441
 Cálcio, 439
 Classificação imunológica, 368
 Classificação imunoquímica, 438
 Clínica, 433
 Coagulação no, 439
 Curso clínico, 442
 Diagnóstico, 440
 Etiologia, 431
 Exames laboratoriais, 439
 Formas extraósseas, 442
 Hemossedimentação, 439
 Imunodeficiências, 436
 Incidência, 432
 Infecções, 446
 Insuficiência renal, controle, 446
 Insuficiência renal, 435
 Insuficiência renal aguda, 436
 Manifestações neurológicas, 436
 Medula óssea, 440
 Nefropatia úrica, 435
 Patogenia, 432
 Pielonefrite, 435
 Poliquimioterapia, 445
 Radiologia, 437
 Radioterapia, indicações, 446
 Tratamento, 443
 Tratamento com Alkeran, 444
 Variantes anatomoclínicas, 442
 Mielopatia actínica, 401
 Mielose eritrêmica, 302
 MONGE, doença de, 242
 Monoblasto leucêmico: morfologia, 278
 Monoblastos, 036
 Monócitos, 036
 Monócitos: funções, 261
 Mononucleose infecciosa, 361
 Mononucleose infecciosa:
 Tratamento, 371 e 374
 Mononucleose: síndrome, 374
 Monospot, 373
 Monoteste, 373
 MOPP, 538
 MOSCHOWITZ, púrpura de, 477
 Mostarda nitrogenada nos linfomas, 538
 MOTT, células de, 440
 Muramidase, 295
 NEEZELOFF, síndrome de, 362
 Neutrofilia: mecanismos de, 256
 Neutrófilos lisossomos, 260
 Neutrófilos: "pool" marginal, 254
 Cinética, 254
 Cinética na medula óssea, 254
 Cinética nos exudatos, 256
 Corpúsculos de Dohle, 261
 Defeitos funcionais, 260
 Glicose-6-fosfato desidrogenase, 261
 Granulações tóxicas, 261
 Meia vida, 254
 Morfologia, 034
 Pool marginal, 254
 Propriedades, 259
 Neutropenia crônica idiopática, 267
 Neutropenia e esplenomegalia, 266
 Neutropenia imunológica, 266
 Neutropenia medicamentosa, 263
 Neutropenia neonatal, 266
 Neutropenia pós-transfusional, 266
 Neutropenia: carência de folato e B-12 e, 266
 Desvio para o compartimento
 marginal, 266
 Mecanismos de, 256
 Neutropenias, 253 e 262
 Neutropenias congênitas: classificação, 267
 Neutropenias: collagenoses, 266
 Etiologia desconhecida, 267
 Fisiopatologia, 262
 Normoblasto ortocromático, 033
 Normoblasto policromático, 033
 NZB: camundongo e linfoma, 379
 Óculo-ganglionar, síndrome, 370
 Osteoesclerose, 339
 Osteopetrose, 346
 Ovalocitose, ver eliptocitose
 Panmielose, 215
 Papaina, teste da, 202
 Paracoagulação, 529

- PAUL-BUNNEL, reação de, 372
 PEUTZ-JEGHERS, síndrome de, 099
 PICKWICK, síndrome de, 242
 Piridoxina, 233
 Pirimetamina, 138
 Piroglobulinas, 430
 Piruvato-quinase, 161
 Plaquetas: fator VIII antígeno, 472
 Plaquetas: adesividade, 470
 ADP, 469
 Agregação, 470
 AMP cíclico, 472
 Contagem, 045
 Fator VIII antígeno, 472
 Fisiopatologia, 468
 Funções, 470
 Metabolismo, 469
 Morfologia, 036 e 037
 Número no sangue, 468
 Ristocetina e, 472
 Ultraestrutura, 468
 Vida média, 468
 Plaquete-aglutininas, 480
 Plaquetopenia: ver trombocitopenia
 Plasmaferese, 451
 Plasmina, 504
 Plasminogênio, 504
 Plasmoblastos, 036
 Plasmocitoma localizado, 442
 Plasmócitos, 036
 PLUMMER-VINSON, 113
 PNEUMOCYSTIS CARINII, 284
 Pneumonia actínica, 401
 Poiquilocitose, 046
 Poliarterite nodosa, 488
 Policitemia, 239
 Policitemia secundária a tumores, 243
 Policitemia vera, 243
 Policitemia vera: ácido úrico na, 245
 Clínica, 244
 Complicações, 251
 Curso clínico, 249
 Diagnóstico, 249
 Esplenomegalia, 246
 Etiopatogenia, 244
 Exame físico, 246
 Exames hematológicos, 247
 Exames laboratoriais, 249
 Fase esgotada, 247
 Fase eritrocitótica, 245
 Fósforo radioativo na, 250
 Gota, tratamento, 251
 Incidência, 245
 Leucose blástica, 248
 Myleran na, 250
 Prurido, 245
 Tratamento, 249
 Policitemia, ver poliglobulia
 Poliglobulia:
 classificação, 240
 Devida a hipoxia, 241
 Doença pulmonar, 242
 Iatrogênica, 243
 Obesidade, 242
 Relativa, 241
 Rins, 242
 Tumores do SNC, 243
 Polimorfismo balanceado, 167
 Poliquimioterapia: protocolos, 533
 Poliquimioterapia: protocolos para leucemias agudas, 533
 Porfíria eritropoiética, 075
 Porfirias, 075
 Porfirinas, 065
 Porofoblinogênio, 065
 Pós-perfusão, síndrome, 373
 Pré-leucemias, 295
 Prednisona nos linfomas, 538
 Prednisona no tratamento da leucemia linfoblástica, 534
 Pré-leucemias e anemias sideroblásticas, 233
 Pro-eritroblasto, 032
 Procarbazina nos linfomas, 538
 Promielócito, 034
 Pronormoblasto, 032
 Protamina, teste da, no CID, 529
 Protocolo GATLA nos linfomas, 540
 Protoporfiria eritropoiética, 076
 Purinethol, 535
 Púrpura: anafilatóide, 487
 e uremia, 486
 Esteróide, 487
 Senil, 487
 Simplex, 487
 Púrpura trombocitopênica idiopática:
 Nos adultos, esplenectomia, 483
 Na infância, 483
 Nos adultos, 481
 Nos adultos: corticoesteróides, 481
 Nos adultos: esplenectomia, 483
 Nos adultos: imunossupressores, 483
 Diagnóstico, 478
 Púrpura trombocitopênica imunológica:
 Diagnóstico, 480
 Púrpura trombocitopênica imunológica:
 Tratamento, 481
 Púrpura trombótica trombocitopênica, 477
 Púrpuras plaquetárias: classificação, 473
 Púrpuras trombocitopênicas imunológicas:
 Clínica, 479
 Estudo clínico, 477
 Estudo laboratorial, 480
 Exame físico, 480
 Púrpuras vasculares, 486
 Quimiotaxia, 260
 Quimioterapia, ver poliquimioterapia
 Radiocromo, 079 e 086
 Radioferro, 079 e 082
 Reação de SCHUMM, 072
 Reação leucemóide, 257 e 321
 REED-STERMBERG, célula de, 381
 RENDU-OSLER, doença de, 486

- Reptilase, 499
 Reticulócitos: morfologia, 034
 Reticulócitos: contagem, 042
 Reticuloendoteliose maligna, 304
 Reticuloendotelioses, 304
 Reticulosarcoma, 399
 Reticulosos, ver reticuloendotelioses
 Riquetsioses e CID, 527
 Ristocetina e plaquetas, 472
 Rofeocitose, 110
 "Rouleaux", 047
 Rosetas E, 363
 Rosetas EA, 364
 Rosetas EAC, 364
 Rubidomicina, ver daunoblastina
 RUSSEL, serpente de, e CID,
 e Coagulação, 528
 Sacarose, teste da, 202
 SANARELLI-SHWARTZMAN, reação de, 525
 Saturnismo, 076
 Série granulocítica, 034
 SEZARY: doença de, 099 e 332
 Classificação imunológica, 368
 SIA, teste de, 430
 Sideroblastos, 068
 Síndrome aguda de irradiação, 217
 Síndrome hemolítico-urêmico, 158
 Síndrome mão-pé, 177
 SJOGREN, síndrome de, e linfomas, 379
 Sopros anêmicos, 101
 Stem Cells, 030
 STERNBERG, Reed, célula de, 381
 STUART PROWER, fator, 503
 STUART PROWER, deficiência do fator, 510
 Sulfa-hemoglobina, 072
 Sulfamidas, 224
 Talassemia alfa homozigótica, 188
 Talassemia beta heterozigótica, 185
 Talassemia beta homozigótica, 186
 Talassemia beta: classificação, 184
 Talassemia beta: clínica, 185
 Talassemia e hemoglobina S, 188
 Talassemia intermédia, 186
 Talassemias, 182
 Talassemias alfa, 186
 Talassemias alfa: clínica, 187
 Talassemias beta, 183
 Tampão hemostático, 470
 Telangectasia hemorrágica hereditária, 486
 Tetrahidrofólico, ácido, 124 e 134
 Thioguanine, 537
 Timomas e anemia aplástica, 231
 Toxoplasmose: clínica, 374
 Toxoplasmose: tratamento, 374
 Toxoplasmose, na leucemia aguda, 285
 Transcobalaminas I e II, 126
 Transferrina, 109 e 115
 Transfusão de plaquetas, 484
 Trombina, 502
 Trombocitemia hemorrágica, 349
 Trombocitemia hemorrágica: clínica, 350
 Fisiopatologia, 351
 Medula óssea, 350
 Tratamento, 352
 Trombocitopatias, 484
 Trombocitopatias nas condições
 mieloproliferativas, 486
 Trombocitopenia, 473
 Trombocitopenia e esplenomegalia, 475
 Trombocitopenia por deficiência
 de produção, 474
 Trombocitopenia por destruição
 plaquetária, 475
 Trombocitopenia pós-sangramentos, 475
 Trombocitopenia, 473
 Trombocitopenias imunológicas, 476
 Trombocitopenias nas colagenoses, 476
 Trombocitopenias nas infecções, 476
 Trombocitopenias por consumo excessivo, 477
 Trombocitopenias por drogas, 476
 Trombocitopenias por sequestração, 475
 Trombocitopenias por viroses, 476
 Trombocitopoiese ineficaz, 474
 Trombopoietina, 475
 Tuberculose ganglionar, 370
 Túnel carpiano, síndrome do, 454
 Urobilinogêneo fecal, 146
 Urobilinúria, 146
 Uroporfirinogêneo, 065
 VAQUEZ-OSLER, doença de, 243
 Vincristina, sulfato de, na
 leucemia linfoblástica, 535
 Vincristina, sulfato de, nos linfomas, 538
 Viscosidade sangüínea, 043
 Vitamina B12, 123
 Vitamina B12 e fator intrínseco, 125
 Vitamina B12:
 Deficiências de, 126
 Produção, 124
 Vitamina K: deficiência, tratamento, 518
 Volemia, 043
 Volume globular médio, 041
 VON WILLEBRAND:
 ver Willebrand, von, doença de
 WALDENSTROM doença de:
 Hiperviscosidade, 449
 Classificação imunológica da doença, 368
 Doença de, 446
 Doença de: diagnóstico diferencial, 451
 Doença de: hiperviscosidade, 449
 Doença de: incidência e etiologia, 447
 Doença de: plasmaferese, 451
 Doença de: tratamento, 451
 WERLHOFF: doença de, 484
 WILLEBRAND, doença de, 484
 Doença de, e fator VIII, 508
 Doença de, diagnóstico, 508
 Doença de, tratamento, 517

Nomograma para determinar a superfície cutânea das crianças



Com uma régua une-se o valor da altura com o peso.
A intersecção da régua com a escala central
indica a superfície cutânea.

Nomograma para determinar a superfície cutânea dos adultos

